

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MÉCANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES

ANNÉE 1970 1971

SÉRIE E. N° 233

THÈSE

présentée

A L'UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MÉCANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES
DE L'UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'État)

par

Claude CAILLARD

Titre de la thèse :

SENSIBILISATION ADRENERGIQUE
PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES :
APPLICATIONS METHODOLOGIQUES

Soutenue le 2 Juillet 1971

JURY :	M. G. VALETTE,	Président
	M. Y. RAOUL,	Examineur
	M. P. ROSSIGNOL,	Examineur

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MÉCANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES

ANNÉE 1970 1971

SÉRIE E. N° 233

THÈSE

présentée

A L'UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MÉCANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES
DE L'UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

par

Claude CAILLARD

Titre de la thèse :

SENSIBILISATION ADRENERGIQUE
PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES :
APPLICATIONS METHODOLOGIQUES

Soutenue le 2 Juillet 1971

JURY :

M. G. VALETTE,	Président
M. Y. RAOUL,	Examineur
M. P. ROSSIGNOL,	Examineur

UNIVERSITE REINE DESCARTEZ DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES

THESE

Pharmacie

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES
DE L'UNIVERSITE REINE DESCARTEZ DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)



par

Gilles GAILLARD

Tout de la thèse :

SENSIBILISATION ADRENERGIQUE

PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

APPLICATIONS METHODOLOGIQUES

Soutenue le 2 Juillet 1971

Président : M. G. VALETTE
Examinateur : M. Y. RAOUX
Examinateur : M. R. ROSSIGNOL

A ma Femme ,

A ma Fille , A mon Fils ,

A mes Parents ,

A ma Famille ,

En témoignage de profonde affection .

A Monsieur le Professeur Guillaume VALETTE ,

Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de PARIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur .

Qui nous a fait le grand honneur de nous compter
parmi ses élèves

Qui nous a toujours honoré de sa bienveillante attention

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
profonde gratitude , de notre respectueux dévouement
et le témoignage de notre fidèle attachement .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0008

A Monsieur le Professeur Yves RAOUL ,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS .

Qui nous a toujours accueilli avec bienveillance
dans son laboratoire

Qui a bien voulu accepter de juger notre travail

Qu'il agrée l'expression de notre profonde reconnaissance .

A Monsieur le Professeur ROSSIGNOL ,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS

Qui a été l'instigateur de ce travail et nous a constamment
prodigué en toutes occasions son savoir et ses encouragements

Qui a su nous guider avec la plus grande attention et la
plus grande patience

Qu'il soit assuré de notre sincère reconnaissance et de notre
respectueux dévouement .

A Monsieur le Professeur Yves COHEN ,

Vice Président de l'Université PARIS XI

Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS .

Qui nous a toujours manifesté beaucoup d'attention

Nos remerciements très sincères .

A Mademoiselle Hélène MORIN , Maître de Conférence Agrégé .

A Monsieur Jean DIDRY , Maître de Conférence Agrégé .

A tous nos amis du Laboratoire de Pharmacodynamie et en particulier
aux enseignants des Travaux Pratiques de Pharmacodynamie .

A Messieurs CHEYMOL , MANGEOT , FABIANI , PIGNARD , HAZEBROUCQ et SCHWARTZ

Pharmaciens en Chef des Hopitaux de PARIS

Auprès desquels nous avons toujours trouvé conseils ,
aide et compréhension .

SENSIBILISATION ADRENERGIQUE

PAR LES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

APPLICATIONS METHODOLOGIQUES

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I POTENTIALISATION DES EFFETS DE LA NORADRENALINE

I- Mode opératoire

II- Essais préliminaires

A- Cinétique de l'action sensibilisante vis-à-vis de la noradrénaline exogène

1) Protocole

2) Résultats

B- Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de noradrénaline

III- Action des thymoanaleptiques

A- Linéarité de la réponse

B- Parallélisme des droites de régression

C- Efficacité potentialisatrice et comparée des thymoanaleptiques

IV- Discussion

CHAPITRE II : INHIBITION DES EFFETS DE LA TYRAMINE

I- Mode opératoire

II- Essais préliminaires

A- Recherche d'une tachyphylaxie

B- Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de tyramine

III- Action des thymoanaleptiques

A- Linéarité de la réponse

B- Parallélisme des droites de régression

C- Efficacité inhibitrice et comparée des thymoanaleptiques

CHAPITRE III : POTENTIALISATION DES EFFETS DU DIMETHYLPHENYLPIPERAZINIUM

I- Mode opératoire

II- Etudes préliminaires

A- Stabilité de la réponse

B- Etude de la relation entre la réponse tensionnelle
et la dose de diméthylphénylpipérazinium

C- Influence de la surrénalectomie

D- Conclusion

III- Action des thymoanaleptiques

A- Efficacité potentialisatrice des thymoanaleptiques

B- Linéarité de la réponse

C- Comparaison des thymoanaleptiques

IV- Discussion

V- Conclusion

CHAPITRE IV : POTENTIALISATION DES EFFETS DE LA STIMULATION DE LA CHAÎNE SYMPATHIQUE

I- Protocole expérimental

A- Mode opératoire

B- Justification du protocole expérimental

II- Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et l'intensité
de la stimulation

III- Action des thymoanaleptiques

- A- Efficacité potentialisatrice
- B- Nature de la potentialisation
- C- Comparaison des thymoanaleptiques

IV- Discussion

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE V : POTENTIALISATION PAR LA DESIPRAMINE DE LA SENSIBILISATION

ADRENERGIQUE PAR LE PYROGALLOL

I- Pression artérielle du Rat amyélé

A- Noradrénaline exogène

- 1) Action du pyrogallol
- 2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine
- 3) Action du pyrogallol après traitement par l'imipramine

B- Stimulation de la chaîne sympathique

- 1) Action du pyrogallol
- 2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine
- 3) Action du pyrogallol après traitement par l'imipramine

C- Diméthylphénylpipérazinium

- 1) Action du pyrogallol
- 2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine

D- Discussion - Conclusion

II- Membrane nictitante du Chat

- A- Matériel et méthodes
- B- Essais préliminaires

C- Noradrénaline exogène

- 1) Effet de la désipramine
- 2) Action du pyrogallol
- 3) Phentolamine

D- Stimulation de la chaîne sympathique cervicale

- 1) Effet de la désipramine
- 2) Action du pyrogallol

III- Discussion

CHAPITRE VI : UTILISATION DE L'ASSOCIATION DESIPRAMINE - PYROGALLOL POUR
LA REVELATION DE MECANISMES ADRENERGIQUES IN VIVO

I- Protocole expérimental

II- Histamine

A- Action sur la membrane nictitante

- 1) Effet de la désipramine
- 2) Action du pyrogallol
- 3) Effet de la phentolamine
- 4) Ablation du ganglion cervical supérieur
- 5) Surrénalectomie

B- Action sur la pression artérielle

III- Sérotonine

A- Action sur la membrane nictitante

- 1) Effet de la désipramine
- 2) Action du pyrogallol
- 3) Effet de la phentolamine

4) Ablation du ganglion cervical supérieur

5) Surrénalectomie

B- Action sur la pression artérielle

IV- Discussion

CONCLUSION GENERALE

BIBLIOGRAPHIE

+ +
+

I N T R O D U C T I O N

=====

Les thymoanaleptiques constituent un groupe particulier appartenant à la vaste famille des antidépresseurs, médicaments qui sont présumés agir électivement en stimulant l'humeur (thymie) lorsque celle-ci est pathologiquement altérée lors des états de dépression psychique. La classification des antidépresseurs habituellement tenue pour la plus satisfaisante repose sur leur structure chimique, permettant ainsi de séparer deux grands groupes qui se distinguent parallèlement sur le plan pharmacologique (DELAY et DENIKER, 1961) (BOISSIER, 1965).

Un premier groupe est constitué par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) pour lesquels TAESCHLER (1964) a proposé le nom de thyméréthiques, divisés eux-mêmes en deux classes suivant qu'il s'agit de composés de structure hydrazinique ou non.

Le deuxième groupe, dont certains représentants sont l'objet de ce travail, est constitué par les thymoanaleptiques et comporte surtout des dérivés tricycliques. Les thymoanaleptiques tricycliques comprennent entre autres :

- des dérivés de la dibenzoazépine comme l'imipramine, la désipramine, dérivé mono N-déméthylé de l'imipramine, la triméprimine, la chlorimipramine, dérivé chloré en 3 de l'imipramine, la butriptyline.

- des dérivés de l'imino-stilbène comme l'opipramol

- des dérivés du dibenzocycloheptène comme l'amitriptyline, la nortriptyline dérivé mono N-déméthylé de l'amitriptyline, la protriptyline.

- des dérivés de l'anthracène comme le mélitracène et son dérivé mono N-déméthylé le litracén.

- des dérivés de la dibenzodiazépine comme la dibenzépine.

La sélection des antidépresseurs se heurte aux difficultés propres à l'étude de tout médicament psychotrope : le pharmacologiste qui expérimente sur l'animal ne peut observer que des modifications du comportement, ce qui l'amène à en rechercher les équivalences par référence aux données cliniques et à comparer systématiquement les substances nouvelles à celles dont l'activité a déjà été démontrée chez l'Homme. Alors que la mise en évidence des propriétés IMAO d'un produit est un problème relativement aisé qui peut être résolu en particulier par des méthodes biochimiques, la sélection des thymoanaleptiques apparaît plus délicate, nécessitant la réunion chez une seule molécule de diverses propriétés constituant un spectre d'activité comparable à celui des médicaments déjà connus. C'est ainsi qu'ils modifient peu le comportement des animaux : les plus fortes doses entraînent le plus souvent des effets sédatifs qui évoquent nettement ceux des neuroleptiques ; sur ce fond de sédation, il peut apparaître des périodes d'agitation et, même en dehors de celles-ci, les animaux sont hyperexcitables (SIMON, 1965).

En l'absence d'effets comportementaux caractéristiques, il est donc permis de penser (ce que la clinique confirme) que ces médicaments sont peu actifs chez les sujets normaux. Or, la symptomatologie du syndrome réserpinique chez l'Homme rappelle les manifestations neurovégétatives et comportementales de la dépression humaine (SCHILDKRAUT et KETY, 1967). Aussi l'animal réserpiné a-t-il été considéré par de nombreux auteurs comme un modèle parmi les plus satisfaisants de sujet en dépression puisque la grande majorité des antidépresseurs est capable de s'opposer à la plupart des effets de la réserpine tant chez l'Homme que chez l'animal (SIMON et LWOFF, 1969).

D'autre part, les thymoanaleptiques possèdent des propriétés anticholinergiques centrales ; ils s'opposent en particulier aux effets centraux de l'oxotremorine et certains auteurs (VOTAVA et coll. 1965) considèrent que de telles propriétés sont un bon indice en faveur d'une activité antidépressive. Cependant les rapports classiques entre l'adrénergisme, la vigilance et l'activité, ont rapidement imposé l'idée d'une potentialisation adrénérergique par les thymoanaleptiques. La mise en évidence d'une diminution par ceux-ci des processus de captation de noradrénaline au niveau des synapses du système nerveux central, permet de rattacher la potentialisation au maintien d'une plus haute concentration du médiateur au niveau des récepteurs (GLOWINSKI, 1967). Il en est de même au niveau périphérique où la sensibilisation aux effets de la noradrénaline est considérée par beaucoup d'auteurs (HAEFELY et Coll, 1964) (HUERLIMANN et Coll, 1966) comme un critère valable pour la sélection des thymoanaleptiques.

Si pour la plupart de ces substances déjà étudiées, des propriétés sensibilisantes adrénergiques ont été décrites, il n'a été procédé qu'à peu d'études quantitatives de cette sensibilisation, et celles-ci ont été limitées à la désipramine et à l'imipramine. C'est pourquoi dans la première partie de ce travail, nous développons l'étude des relations effets-doses de différents agents adrénergiques et leurs modifications sous l'action de six thymoanaleptiques tricycliques, ce qui nous amène à une pharmacométrie de la potentialisation des effets périphériques des amines catéchiques qu'elles soient endogènes ou exogènes. L'amitriptyline, la chlorimipramine, la désipramine, l'imipramine, la nortriptyline et la protriptyline ont été comparées chez le Rat amyélé en étudiant, la potentialisation des effets de la noradrénaline et du diméthylphénylpipérazinium, l'accroissement des réponses tensionnelles après stimulation de la chaîne sympathique et enfin l'inhibition des effets de la tyramine.

Nous envisageons dans la seconde partie différentes applications de l'activité sensibilisante adrénergique des thymoanaleptiques à des fins méthodologiques ; c'est ainsi que nous développons l'utilisation originale de la désipramine pour la mise en évidence sur l'animal de propriétés inhibitrices de la catéchol-O-méthyltransférase et que nous proposons l'association désipramine-pyrogallol pour la révélation de mécanismes adrénergiques in vivo.

P R E M I E R E P A R T I E

P H A R M A C O M E T R I E D E L ' A C T I O N D E S I X T H Y M O A N A L E P T I Q U E S T R I C Y C L I Q U E S

D A N S L E D O M A I N E A D R E N E R G I Q U E P E R I P H E R I Q U E

CHAPITRE I

POTENTIALISATION DES EFFETS DE LA NORADRENALINE

Il est maintenant généralement admis que la noradrénaline est le médiateur du système orthosympathique chez les mammifères (VON EULER, 1951).

Après administration de noradrénaline exogène, POTTER et AXELROD (1962-1963) ont montré in vivo qu'une grande partie du médiateur administré se retrouve dans les particules intraneuronales qui contiennent déjà la noradrénaline endogène. Il y a donc eu passage du médiateur du milieu extra-cellulaire dans le tissu nerveux. Ce processus de transfert est effectué par un transporteur membranaire et répond aux lois de la cinétique enzymatique.

IVERSEN (1963, 1965) a étudié le mécanisme de fixation de la noradrénaline in vitro sur le coeur en fonction de sa concentration ; il a ainsi défini deux phénomènes de fixation pour le médiateur, appelés captation neuronale (uptake 1) et captation extra-neuronale (uptake 2). Cette fixation extra-neuronale n'apparaît cependant que pour de fortes concentrations et, aux doses habituelles, elle n'est que très secondaire.

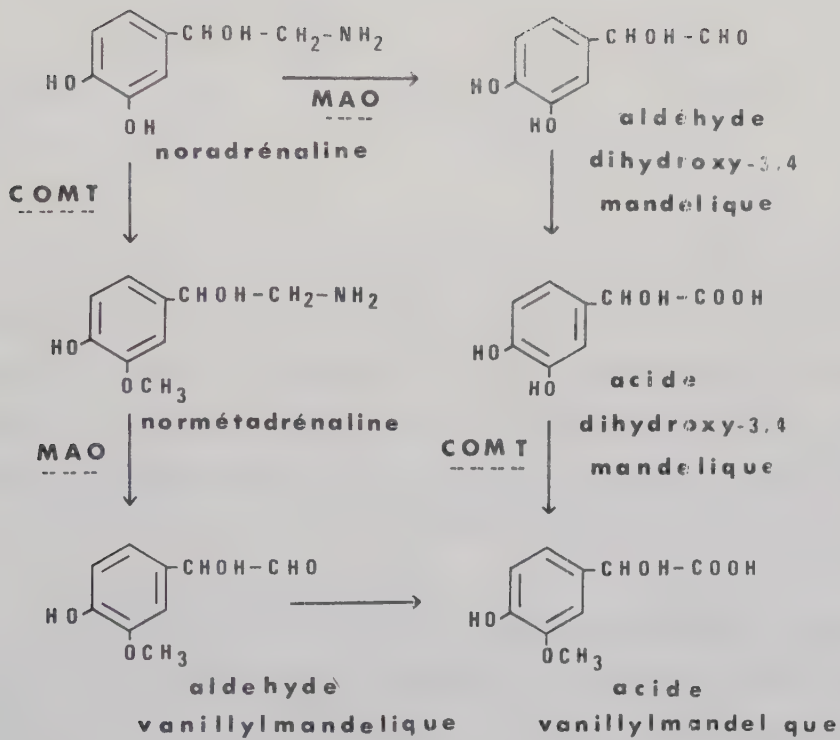
Indépendamment de la fixation neuronale, la noradrénaline exogène subit une O-méthylation par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et se transforme en normétadrénaline (AXELROD, 1957). (Tableau I).

L'enzyme est localisée à proximité des récepteurs adrénergiques dans l'espace péri-jonctionnel des terminaisons sympathiques (IVERSEN, 1967) et au niveau hépatique où l'activité de la COMT est très importante (AXELROD et Coll. 1959) mais, bien que la méthylation représente la voie catabolique prépondérante des catécholamines, elle ne joue qu'un rôle accessoire dans l'inactivation de la noradrénaline circulante (IVERSEN, 1967). Quant à la deuxième enzyme impliquée dans le catabolisme des amines sympathiques, c'est à savoir la monoamine-oxydase (MAO) (BLASCHKO et Coll. 1937), sa participation à l'inactivation de la noradrénaline exogène est encore plus restreinte. Sa localisation intra-neuronale

TABLEAU N° I
 ★=====

ROLE DE LA MAO ET DE LA COMT

DANS LE CATABOLISME DE LA NORADRENALINE



paraît limiter son action à un rôle régulateur de la biosynthèse du médiateur adrénergique (KOPIN et GORDON , 1963). C'est en fait principalement à la captation des catécholamines par les tissus que l'on attribue actuellement la cessation (en anglais termination) des effets de ces substances (WEINER, 1970) et ce processus est inhibé en particulier entre autres

par la cocaïne (DENGLER et Coll., 1961)

l'imipramine (AXELROD et Coll., 1961)

la désipramine (TITUS et SPIEGEL, 1962)

la nortriptyline (MALMFORS , 1965)

la protriptyline (MALMFORS , 1965)

et la chlorimipramine (CARLSSON et Coll., 1969) .

L'action sensibilisante adrénergique des antidépresseurs tricycliques peut donc être rapportée à leur inhibition des phénomènes de captation. Particulièrement nette au niveau de la membrane nictitante du Chat , la potentialisation des effets de la noradrénaline est également visible sur la pression artérielle de Rat surtout si ce dernier est amyélé.

La potentialisation observée est chiffrée le plus souvent selon un des deux modes d'expression suivants : soit comme le font ERIKSÖO et ROHTE (1970) par la détermination d'une " DE 50 " qui n'est en fait que la dose de sensibilisant qui augmente de 50 % l'effet d'une quantité déterminée de noradrénaline , soit comme le font BONACCORSI et HRDINA (1967) par le pourcentage d'augmentation de la pression artérielle pour une quantité déterminée de sensibilisant et pour une dose donnée de noradrénaline .

Ces deux modes d'expression sont valables pour effectuer une comparaison des différents sensibilisants. Cependant, il nous est apparu que l'expression de la potentialisation serait moins arbitraire si nous déterminions le rapport des doses de noradrénaline donnant le même effet avant et après l'administration d'un sensibilisant adrénergique, comme l'on fait SIGG et Coll. (1963), pour apprécier l'activité sensibilisante des antidépresseurs tricycliques sur la membrane nictitante.

C'est pourquoi nous avons étudié la relation entre la dose de noradrénaline et l'effet tensionnel avant traitement et cette même relation après traitement par le thymoanaleptique. Dans ces conditions, l'expression de la potentialisation n'est plus fonction de la dose de noradrénaline et reste valable pour une large gamme de doses.

I. MODE OPERATOIRE

Le protocole suivi est voisin de celui décrit par SHIPLEY-TILDEN (1947). Des Rats mâles I O P S-O F A, d'origine Sprague-Dawley, d'un poids moyen de 250 g sont anesthésiés au nembutal à raison de 50 mg/kg par voie intra-péritonéale. La veine pudendale est cathétérisée ; après dégagement de la trachée, l'animal est mis en respiration artificielle au moyen d'un appareil à pression positive et négative réglé à 90 insufflations de 5 ml par minute (1). Les deux vagues sont sectionnés , une carotide est cathétérisée, la deuxième carotide est ligaturée. L'animal est ensuite déméduillé par introduction par l'orbite jusque dans le canal rachidien d'une aiguille en acier inoxydable. La pression artérielle moyenne est mesurée à la carotide à l'aide d'un capteur à inductance variable (2) et enregistrée sur appareil polygraphique à déroulement de papier (2)

Les substances sont administrées par la veine pudendale sous un volume constant de 0,2 ml et leur administration est suivie d'une injection de 0,1 ml de soluté physiologique.

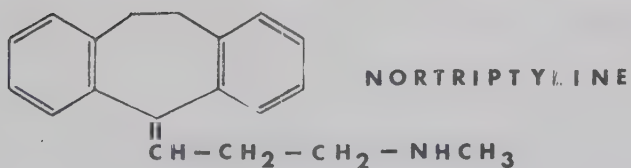
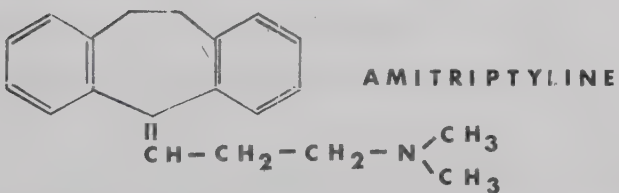
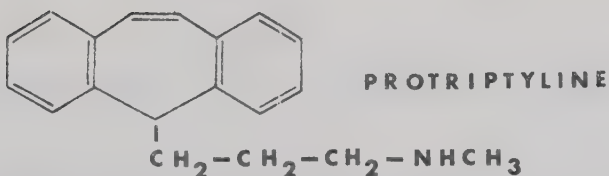
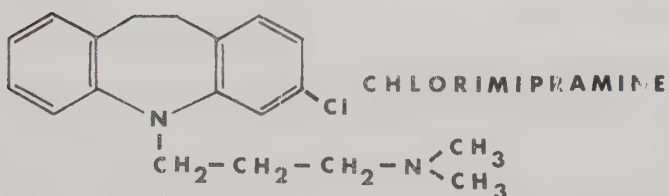
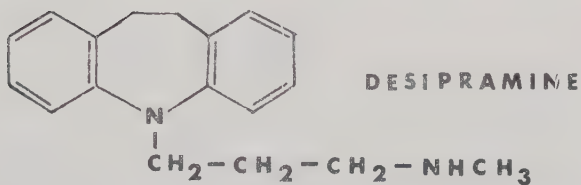
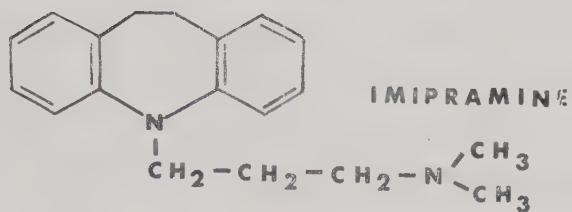
Les doses sont exprimées pour la noradrénaline (3) sous forme de base, pour l'amitriptyline (4), la chlorimipramine (5), la désipramine (5), l'imipramine (5), la nortriptyline (6) et la protriptyline (7), sous forme de chlorhydrate.

Les solutions d'antidépresseurs sont préparées à partir des sels cristallisés par dissolution dans du soluté physiologique.

- (1) Miniature Ideal Pump Palmer - DANNAT, Paris .
- (2) Société de recherche et d'application électronique , RACIA , Bordeaux .
- (3) Laboratoires WINTHROP , Clichy .
- (4) Laboratoires ROCHE , Paris .
- (5) Laboratoires GEIGY , PParis .
- (6) Laboratoires ELI LILLY France , Paris .
- (7) Laboratoires MERCK SHARP et DOHME , Paris .

TABLEAU N° II

FORMULE DES SIX THYMOANALEPTIQUES TRICYCLIQUES ETUDIES



II. ESSAIS PRELIMINAIRES

A. Cinétique de l'action sensibilisante vis à vis de la noradrénaline exogène

Nous avons étudié dans un premier temps la cinétique de l'action sensibilisante des produits à essayer et ceci à différentes doses. Cette étude nous a permis de connaître les doses utiles chez le Rat amyélé (à savoir celles qui présentent une action potentialisatrice), et d'autre part, la période de temps pendant laquelle cette activité est constante.

1° Protocole

Après avoir vérifié la sensibilité de l'animal aux effets de 0,1 - 0,3 - 1,0 et 3 microgrammes de noradrénaline, l'antidépresseur est administré à vitesse lente en 1 à 4 minutes. La réponse tensionnelle à une dose de 0,3 microgramme de noradrénaline, est alors enregistrée après répétition des injections toutes les cinq minutes, pendant une heure.

2° Résultats

L'ensemble des résultats est reporté dans le Tableau n° 3. Pour chaque dose étudiée, nous trouvons :

- l'effet propre de l'antidépresseur
- l'importance de l'action sensibilisante
- la stabilité de la potentialisation.

Après administration de la substance à étudier, il se produit une augmentation de la pression artérielle avec retour ou non à la pression initiale.

Nous appelons effet propre de l'antidépresseur, la variation maximale de la valeur de la pression, qui est observée à la suite de sa seule administration. Chacune des moyennes est assortie de son erreur type.

L'importance de l'action sensibilisante est exprimée suivant la notation ci-après :

T A B L E A U n° III

ACTION TENSIONNELLE DES THYMOANALEPTIQUES ET STABILITE DE LA POTENTIALISATION

Substance	Dose mg/kg	Effet Propre en mm de Hg	Nombre d'animaux	Potentialisation	Stabilité en mn.
Amitriptyline	0,3	$3,2 \pm 0,5$	n = 13	+	10 - 50
	1,0	$7,1 \pm 0,8$	n = 10	++	10 - 25
	3,0	$20,0 \pm 3,3$	n = 5	+	15 - 40
Chlorimipramine	1,0	$4,9 \pm 0,8$	n = 13	+	15 - 40
	3,0	$10,3 \pm 1,4$	n = 11	+++	15 - 35
Désipramine	0,3	$9,3 \pm 1,1$	n = 14	+	15 - 45
	1,0	$11,6 \pm 1,5$	n = 14	++	15 - 45
	3,0	$7,7 \pm 0,7$	n = 7	+++	non stable
Imipramine	0,3	$3,7 \pm 1,4$	n = 4	+	10 - 40
	1,0	$7,0 \pm 0,6$	n = 14	++	10 - 50
	3,0	$10,4 \pm 2,2$	n = 14	++	10 - 50
Nortriptyline	0,1	$7,0 \pm 0,4$	n = 5	+	non stable
	0,3	$8,3 \pm 0,9$	n = 14	++	5 - 45
	1,0	$10,0 \pm 1,2$	n = 14	++	5 - 45
	3,0	$17,3 \pm 3,5$	n = 4	++	non stable
Protriptyline	0,03	0	n = 3	+	non stable
	0,1	$2,1 \pm 0,6$	n = 9	++	10 - 40
	0,3	$7,0 \pm 0,7$	n = 13	+++	10 - 50
	1,0	$9,1 \pm 0,9$	n = 8	+++	10 - 40

Potentialisation nulle 0
 Potentialisation inférieure à 50 % +
 Potentialisation supérieure à 50 % mais inférieure à 100 % ++
 Potentialisation supérieure à 100 % +++

Pour que l'action sensibilisante puisse être considérée comme stable, nous avons admis que les réponses tensionnelles ne devaient pas présenter un écart supérieur à 5 % de la réponse moyenne au seuil de $P = 0,05$.

La stabilité est alors exprimée par deux nombres qui correspondent aux limites de l'intervalle de temps en minutes après administration du produit durant lequel cette condition est vérifiée.

B. Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de noradrénaline

Il apparaît (Figure n° 1) qu'il existe une relation linéaire entre l'effet observé sur la pression artérielle et le log de la dose de noradrénaline. Nous avons vérifié ce résultat par une analyse de variance comportant une étude de la régression. Nous avons pu utiliser les coefficients polynômiaux pour l'étude des régressions car les deux conditions nécessaires à leur application étaient réunies :

- nombre d'individus identique par dose (60 rats et trois doses par animal).
- progression régulière des doses (dans notre cas, progression géométrique de raison 3).

Cette analyse conduit aux calculs de différents coefficients F de FISCHER ;

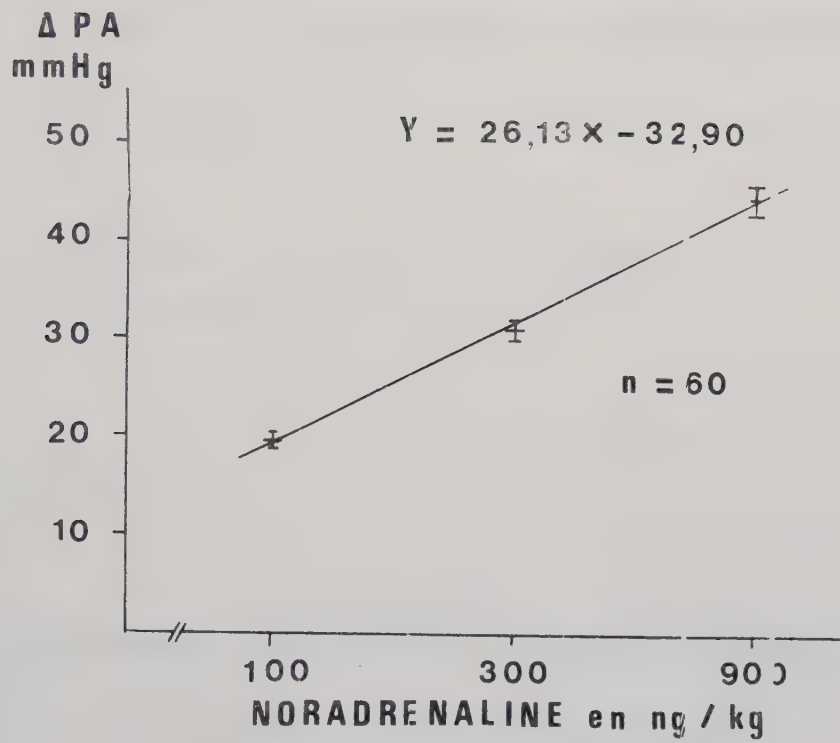


Figure n° 1 - Action tensionnelle de la noradrénaline.

F du terme linéaire

F du terme quadratique

F du terme cubique

Seul le terme linéaire a été trouvé hautement significatif ($P = 0,01$). Les composants non linéaires (termes quadratique et cubique) ont été trouvés non significatifs.

Ceci nous autorise donc à conclure qu'entre 100 et 900 nanogrammes/kg la noradrénaline produit un effet tensionnel qui croît proportionnellement avec le log de la dose. La réponse ne diffère pas significativement d'une ligne droite.

Nous sommes alors en droit de calculer l'équation de la droite de régression par la méthode des moindres carrés.

X étant le logarithme de la dose de noradrénaline exprimée en nanogrammes
Y étant exprimé en millimètres de Mercure

$$a = 26,13 \pm 1,22$$

$$Y = 26,13 X - 32,90$$

$$b = -32,90 \pm 0,47$$

$$R = 0,84$$

Le coefficient de corrélation est significatif pour un seuil inférieur à $P = 0,001$

III. ACTION DES THYMOANALEPTIQUES

Après construction de la gamme de noradrénaline dite "avant traitement", en suivant une progression géométrique des doses de raison 3 entre 100 et 900 ng/kg ; l'antidépresseur est administré à vitesse lente par voie intraveineuse .

Une deuxième gamme de noradrénaline dite "après traitement" est construite durant la période de temps où l'action sensibilisante du produit à étudier a été reconnue comme stable lors des essais préliminaires. La gamme "après traitement" est constituée par les réponses à la noradrénaline aux doses de 100, 300, 900 ng/kg, ou 33, 100, 300 ng/kg, suivant l'activité de la substance,

L'analyse des résultats a été conduite de la façon suivante : l'influence de chaque dose d'antidépresseur est étudiée sur un lot de cinq animaux en suivant le schéma décrit ci-après :

- relation entre les doses de noradrénaline et les réponses tensionnelles avant et après traitement.

- parallélisme des courbes action/dose

- efficacité potentialisatrice de l'antidépresseur .

Enfin nous avons comparé l'activité des différents thymoanaleptiques.

A. LINEARITE DE LA REPONSE

L'étude de la linéarité de la relation entre les effets tensionnels et le log des doses de noradrénaline a été effectuée par une analyse de variance comportant une régression linéaire, suivant un principe analogue à celui décrit dans les essais préliminaires.

La linéarité de la relation est recherchée pour chaque groupe avant et après traitement par l' antidépresseur. Elle a toujours été trouvée hautement significative à $P = 0,01$ que ce soit avant ou après traitement.

Ceci nous autorise à conclure que dans les limites des doses étudiées, la relation entre le log de la dose de noradrénaline et la réponse tensionnelle ne diffère pas significativement d'une ligne droite que ce soit avant ou après traitement par un des antidépresseurs étudiés.

Nous sommes alors en droit de calculer, par la méthode des moindres carrés, l'équation des droites de régression avant et après traitement , X représentant le log de la dose de noradrénaline en nanogramme/kg et Y la réponse pressive en millimètres de mercure .

Les figures n° 2, n° 3 et N° 4 donnent l'ensemble des résultats. Pour chaque dose d'antidépresseur, nous trouvons représentées :

- les droites de régression avant et après traitement

- l'équation de ces droites

- la moyenne des valeurs expérimentales affectée de l'erreur à craindre sur la moyenne ($M \pm Sm$).

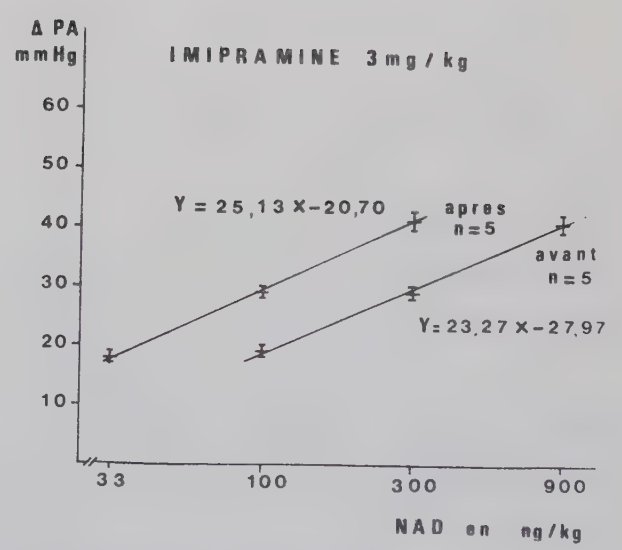
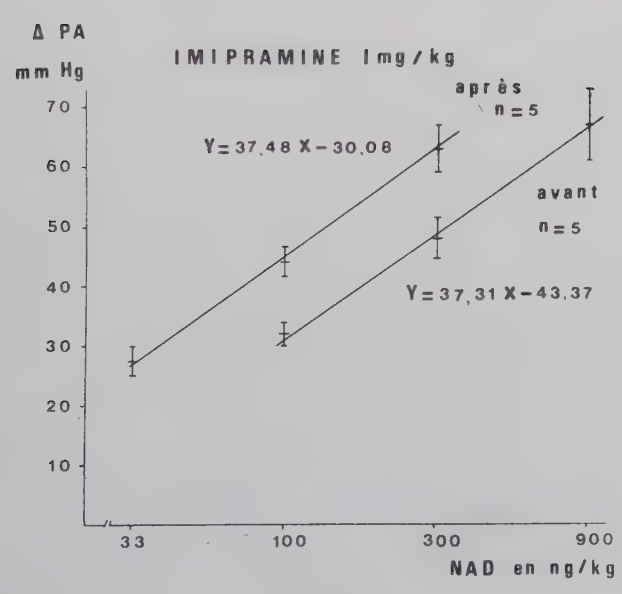
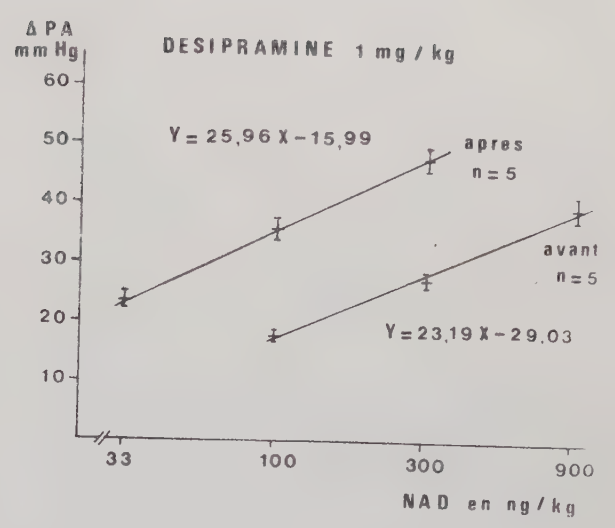
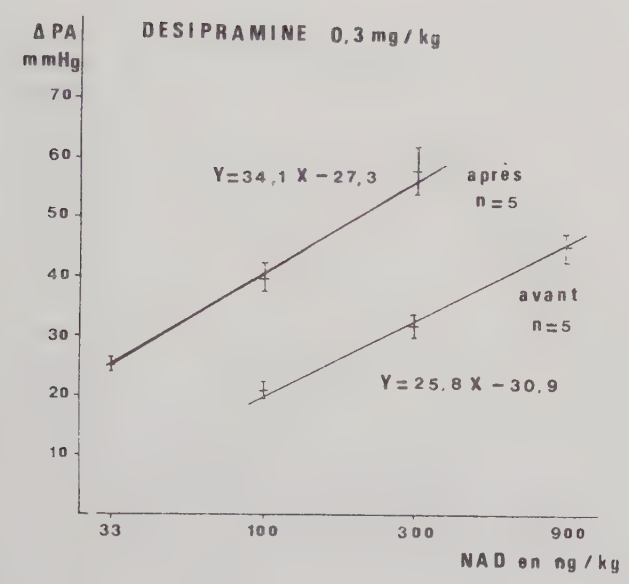


Figure n° 2 - Effet de la désipramine et de l'imipramine sur l'action tensionnelle de la noradrénaline.

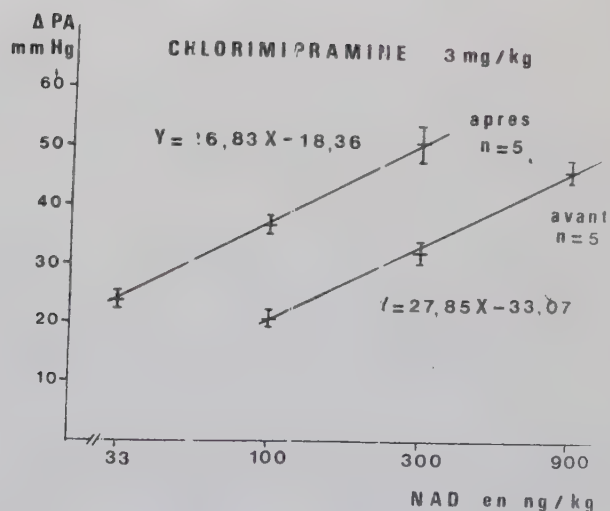
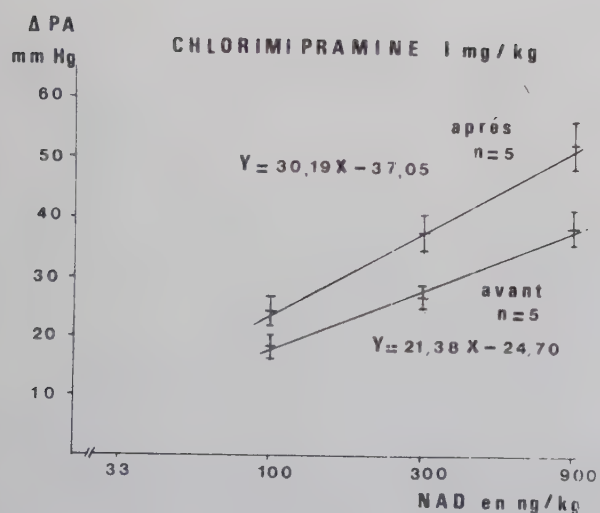
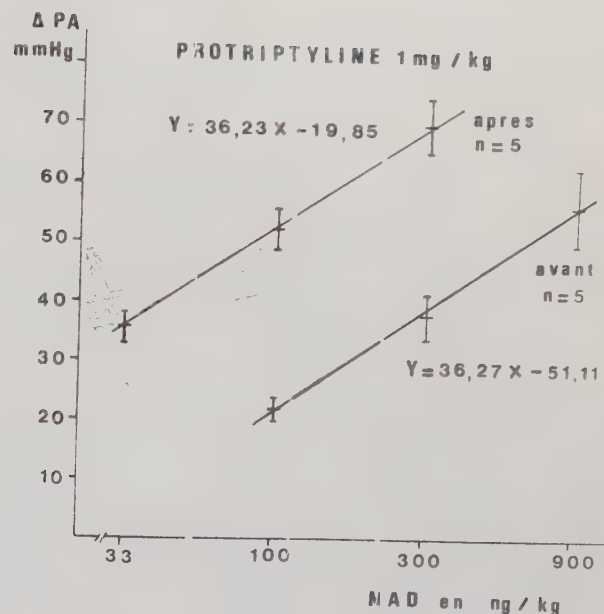
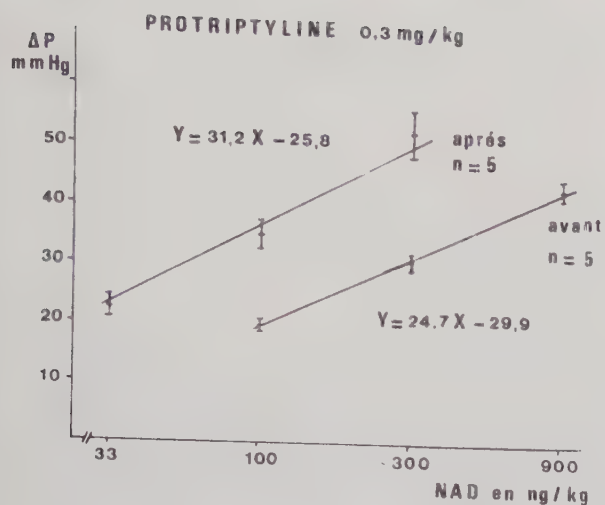


Figure n° 3 - Effet de la protriptyline et de la chlorimipramine sur l'action tensionnelle de la noradrénaline.

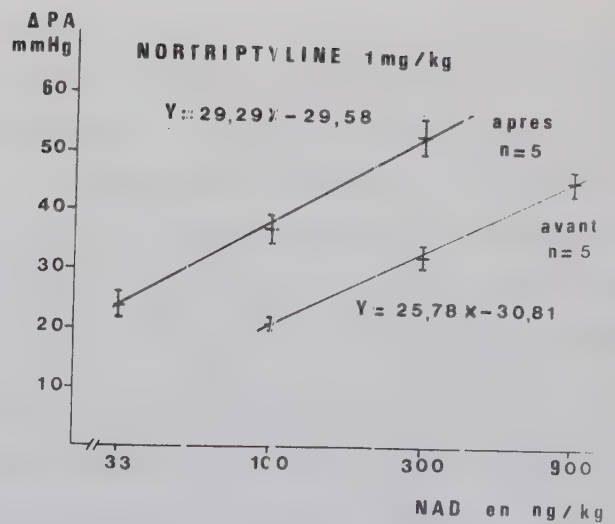
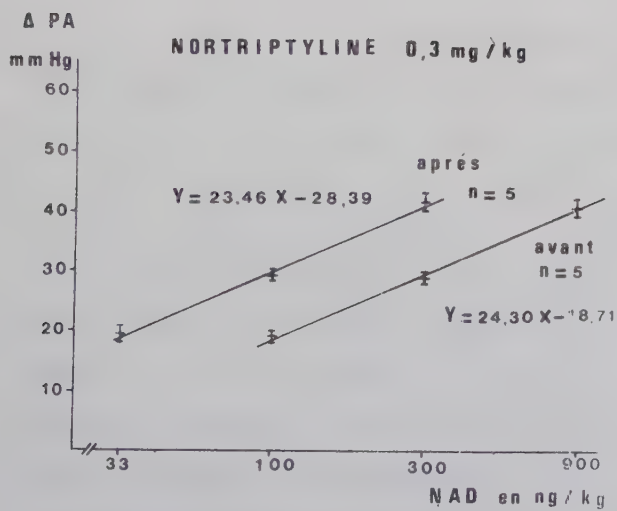
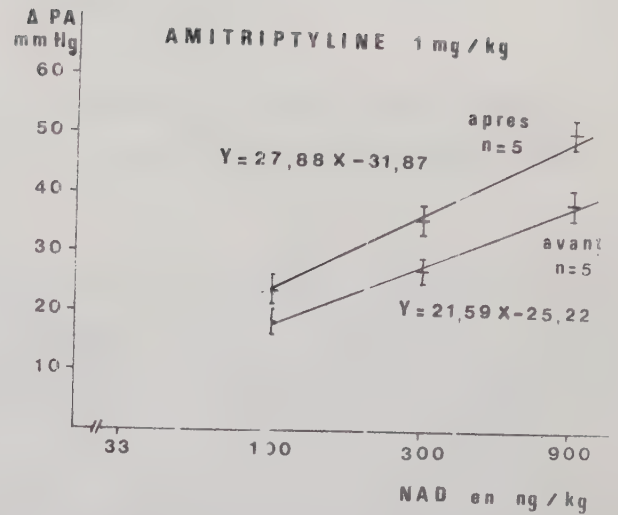
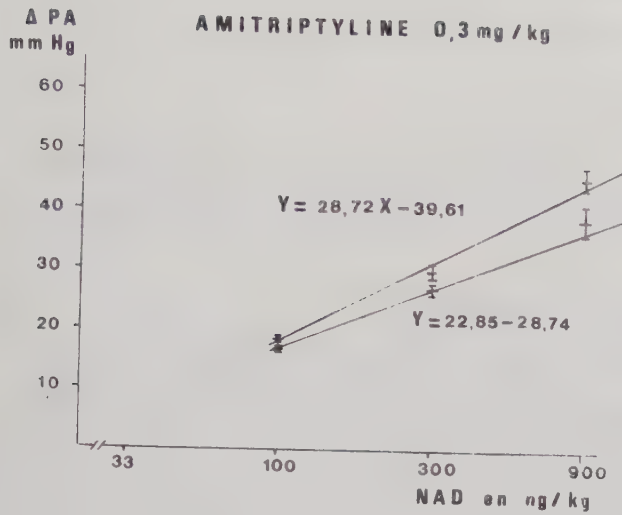


Figure n° 4 - Effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline sur l'action tensionnelle de la noredrénaline.

B. PARALLELISME DES DROITES DE REGRESSION

Il convient alors de vérifier que les droites de régression sont parallèles à l'intérieur d'un même groupe.

Nous calculons pour chaque animal la pente de la droite de régression avant et après traitement, profitant ainsi du fait que chaque animal est utilisé dans un premier temps comme son propre témoin.

Les pentes sont alors comparées deux à deux (c'est-à-dire animal par animal) par la technique des séries appariées, ce qui conduit au calcul d'un "t" de Student expérimental.

Le Tableau n° 4 donne l'ensemble des "t" expérimentaux. Dans la mesure où le "t" calculé est supérieur au "t" théorique, les droites ne sont pas parallèles. Il s'agit donc en fait d'une recherche de non-parallélisme.

Quelle que soit la dose d'antidépresseur, le non-parallélisme a été trouvé non significatif, ce qui implique que les droites sont parallèles. L'action de chacune des doses d'antidépresseur étudié s'est donc traduite par une translation (significative ou non) de la droite action/log de dose, les droites de régression demeurant parallèles.

C. EFFICACITE POTENTIALISATRICE ET COMPARAISON DES THYMOANALEPTIQUES

Ainsi que nous venons de l'indiquer, puisque l'action des substances étudiées se limite à une translation de la droite action-log de dose, l'efficacité de ladite action sera démontrée par le caractère significatif de la translation, en même temps qu'elle sera exprimée quantitativement par ce que nous appelons "facteur de potentialisation". Nous nous sommes inspiré du schéma d'analyse que préconise PHILIPPE (1967) lorsqu'il compare lors d'un essai quantitatif (essai en 6 points par exemple), les droites de régression "étalon" et "échantillon", et qu'il en déduit le rapport d'activité. En effet, dans une telle analyse le rapport d'activité n'est autre que l'antilog de δ , distance horizontale entre les deux droites. La détermination de δ assortie de ses limites de confiance nous permet de chiffrer la translation et d'en connaître la significativité. Dans le

T A B L E A U n° IV

Etude des droites action / log de dose de noradrénaline avant et
après traitement par un antidépresseur . Recherche du non-parallélisme .

Valeur des " t " expérimentaux

Produit	Dose mg/kg	t expérimental
Amitriptyline	0,3	1,80
	1,0	4,14
Chlorimipramine	1,0	4,58
	3,0	0,37
Désipramine	0,3	4,54
	1,0	1,65
Imipramine	1,0	0,10
	3,0	1,02
Nortriptyline	0,3	1,19
	1,0	3,66
Protriptyline	0,3	1,86
	1,0	0,06

cas présent δ est une différence de doses exprimée sous forme de leur log et c'est l'antilog de δ que nous appelons "facteur de potentialisation". Cette valeur n'est autre que le rapport des doses de noradrénaline donnant le même effet avant et après traitement par l'antidépresseur.

Profitant du fait que nous traçons pour un même animal une droite de régression avant et après traitement, et que ces droites ont été trouvées parallèles, nous calculons pour chaque animal la pente commune a . Nous avons pour ce même animal deux équations, l'une avant traitement, l'autre après. A effet constant, nous pouvons écrire :

$$a X_1 + b_1 = a X_2 + b_2 = Y$$

$$\text{d'où l'on tire } X_1 - X_2 = \frac{b_2 - b_1}{a} = \delta$$

- a = pente commune aux 2 droites
- b_1 = ordonnée à l'origine de la droite de régression avant traitement
- b_2 = ordonnée à l'origine de la droite de régression après traitement
- X_1 est le log de la dose de noradrénaline avant traitement et X_2 le log de la dose de noradrénaline après traitement pour un même effet Y .

Nous calculons alors le δ moyen des 5 animaux d'un même groupe (c'est-à-dire d'un groupe d'animaux ayant reçu une même dose d'antidépresseur) et en déterminons les limites de confiance.

L'antilog de δ , de $\delta + Smt$ et de $\delta - Smt$ nous donne le facteur de potentialisation assorti des limites de confiance de ce facteur à $P = 0,05$.

Dans le Tableau 5 figure l'ensemble des résultats.

IV. DISCUSSION

Dans les limites des doses étudiées (0,1 à 0,9 microgramme /kg), l'effet de la noradrénaline sur la pression artérielle du Rat démédullé varie linéairement en fonction du logarithme de la dose administrée.

T A B L E A U n° V

Action tensionnelle de la noradrénaline .

Efficacité potentialisatrice et comparée des thymoanaleptiques .

Produit	Dose mg / kg	Facteur de potentialisation (1)	
		P	P $\pm$ Sm
Amitriptyline	0,3	1,39	1,34 - 1,44 +
	1,0	2,29	2,14 - 2,43 ++
Chlorimipramine	1,0	2,31	2,17 - 2,45 ++
	3,0	4,17	3,98 - 4,36 ++
Désipramine	0,3	5,46	4,91 - 7,81 ++
	1,0	6,09	5,70 - 6,48 ++
Imipramine	1,0	2,37	2,18 - 2,55 ++
	3,0	2,97	2,78 - 3,16 ++
Nortriptyline	0,3	2,97	2,85 - 3,08 ++
	1,0	4,04	3,54 - 4,58 ++
Protriptyline	0,3	4,63	3,74 - 5,71 ++
	1,0	7,52	6,87 - 8,22 ++

(1) Le facteur de potentialisation est égal au rapport des doses de noradrénaline donnant le même effet avant sur après traitement .

+ La potentialisation est significative pour le seuil de P = 0,05 .

++ La potentialisation est significative pour le seuil de P = 0,01 .

Les antidépresseurs tricycliques potentialisent d'une façon significative les réponses à la noradrénaline. Le composé le plus actif est la protriptyline, résultat en accord avec les travaux de SCHMITT et SCHMITT (1966), et ERIKSSON et ROHTE (1970).

Les dérivés déméthylés, à savoir la désipramine et la nortriptyline, sont plus actifs que les amines tertiaires dont elles dérivent, l'imipramine et l'amitriptyline.

Nous observons pour la chlorimipramine une activité que ne lui avaient pas trouvée SCHMITT et SCHMITT (1966), mais que l'on avait cependant prévu les résultats obtenus par SIGG et Coll. (1963) sur la membrane nictitante du Chat. Une explication de ce désaccord peut être aisément trouvée dans des différences de cinétique d'administration de ce thymoanaleptique. En effet, il nous est apparu que l'infusion veineuse de ce produit devait être effectuée à vitesse lente (4 minutes pour 1 à 3 mg/kg), pour observer l'augmentation progressive de la pression artérielle que nous avons décrite précédemment. Dans le cas d'une administration plus rapide, il se manifeste au contraire une chute de la pression artérielle que l'examen de l'électrocardiogramme permet d'attribuer à des troubles cardiaques et nous avons constaté que, dans ces conditions, l'animal démyélinisé présente une bien moindre réactivité aux catécholamines.

La potentialisation de l'action de la noradrénaline s'est traduite dans tous les cas par une translation de la droite action-log de dose. Un tel résultat n'est observable que dans la mesure où les réponses avant et après traitement sont d'amplitude comparable, ce qui implique donc de travailler à effet constant.

Si l'on admet que l'effet observé est fonction de la quantité de noradrénaline présente dans la biophase à proximité des effecteurs (BRIMIJOIN et Coll. 1970), (ce qui exclut toute action postsynaptique de l'agent sensibilisant), on est conduit à admettre que les antidépresseurs tricycliques étudiés augmentent la quantité de noradrénaline disponible pour les récepteurs et diminuent d'autant la fixation sur des lieux de perte. Dans le cas de la noradrénaline, il est désormais classique depuis l'hypothèse de MAC MILLAN (1959) de considérer que les phénomènes de captation règlent la quantité de catécholamines disponible à proximité des effecteurs. Nous pouvons donc rapporter la potentialisation observée avec les antidépresseurs tricycliques à leurs propriétés inhibitrices des processus de captation.

Le "facteur de potentialisation", tel que nous l'avons défini comme le rapport des doses donnant le même effet, présente l'avantage très important d'exprimer cette potentialisation par une grandeur constante indépendante de la dose de noradrénaline et ceci du fait même que les courbes action-log de dose, avant et après traitement par le thymoanaleptique, sont parallèles ainsi que nous l'avons montré précédemment. L'usage de ce "facteur de potentialisation" introduit un progrès certain par rapport à celui du pourcentage d'augmentation d'une réponse, qui ne peut être valable que pour une dose donnée, et nous paraît d'une portée plus générale en tant qu'expression de l'activité sensibilisante.

Il convient enfin de souligner que la technique d'enregistrement de la pression artérielle du Rat amyélé, nous a permis d'obtenir des résultats reproductibles qui se prêtent d'une façon particulièrement heureuse aux procédés d'analyse statistique que nous venons d'exposer. Elle nous a paru plus facile à mettre en oeuvre que la préparation de membrane nictitante du Chat tout en offrant les mêmes facilités de mise en évidence d'une sensibilisation adrénergique.

C H A P I T R E I I

=====

INHIBITION DES EFFETS DE LA TYRAMINE

On a coutume de classer les amines sympathomimétiques en deux groupes suivant leur mécanisme d'action (TRENDELENBURG, 1963) : d'une part les amines à action directe, représentées par l'adrénaline et la noradrénaline, produisent leurs effets par activation des récepteurs adrénergiques ; d'autre part les amines à action indirecte avec, entre autres, la tyramine et la phényléthylamine, exercent leur action par l'intermédiaire d'une libération de noradrénaline (BURN et RAND, 1958), (DAVEY et FARMER, 1963), (BRODIE et coll., 1968), (CESSION-FOSBION, 1969).

D'une façon plus précise SCHUMANN et PHILIPU en 1962 ont montré que la tyramine libère le médiateur adrénergique à partir de son lieu de stockage granulaire intraneuronal. Des études ultérieures (EULER et LISIAJKO, 1968) révèlent que la tyramine possède une action double sur les granules consistant en une libération directe du médiateur et une inhibition de sa recaptation. Or, pour accéder aux sites de stockage, la tyramine doit dans un premier temps franchir la membrane neuronale, et dès 1963 FURCHGOTT et coll. ont émis l'hypothèse qu'un même mécanisme est responsable de la captation par le neurone de la tyramine et de la noradrénaline. Depuis lors, de nombreux travaux ont montré que certaines substances, qui augmentent les effets de la noradrénaline, diminuent ceux de la tyramine, et ceci en s'opposant aux phénomènes de captation de ces deux substances. (Mc NEIL et BRODY, 1968), (MITCHELL et OATES, 1970). En effet, la captation neuronale n'est pas une fixation sur des "lieux de perte" pour la tyramine, mais au contraire une étape préalable à son action. De plus, noradrénaline et tyramine entrent en compétition mutuelle à l'égard de cette captation (BURGEN et IVERSEN, 1965), (MAXWELL et coll., 1969, 1970), résultats qui permettent d'expliquer des observations plus anciennes faisant état d'une grande complexité dans l'action conjointe de ces deux amines. Par exem-

ple, LINDMAR et MUSCHOLLEN 1961, avaient noté que pour des effets identiques sur le coeur le diméthylphénylpipérazinium (DMPP) libère une quantité plus grande de noradrénaline que ne le fait la tyramine. D'une façon similaire, on peut comprendre les résultats de WEINER et coll. en 1962, qui avaient montré que, chez le Chien surrénalectomisé, dans des conditions où des actions hypertensives d'amplitude égale étaient enregistrées, la quantité de noradrénaline libérée dans la circulation après administration de tyramine était inférieure à celle qui est libérée par la nicotine.

Connue expérimentalement depuis longtemps (BURN, 1932), l'action hypertensive de la tyramine est la conséquence d'une vasoconstriction périphérique (BURN et RAND, 1958) et d'une stimulation cardiaque (AZAROFF et BURN, 1961) (GAFFNEY et Coll, 1962). Ce dernier lieu d'action a fait l'objet d'études plus précises chez le Chien et c'est ainsi qu' KARAKAL et Coll. (1964) mettent en évidence une augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque après administration de tyramine.

Les phénomènes d'inhibition de captation de la tyramine dont nous avons fait mention plus haut se manifestent avec une grande netteté sur le système cardiovasculaire, aboutissant à une diminution marquée des effets de cette amine. Déjà observée par TAINTER et CHANG (1927), en présence de cocaïne, qui n'avaient pu à l'époque l'interpréter comme telle, cette inhibition particulière a été retrouvée avec la plupart des antidépresseurs tricycliques (Mc NEIL et BRODY, 1968).

Pour donner une mesure de l'inhibition qu'exercent les thymoanaleptiques sur l'action de l'amine sympathomimétique indirecte, les auteurs utilisent le plus souvent l'un des deux modes d'expression suivants :

- soit la comparaison des réponses à une dose fixe de tyramine, avant et après administration de l'antidépresseur, et la détermination du pourcentage d'inhibition de la réponse (BONACCORSI et HRDINA, 1967).

- soit la recherche de la dose d'antidépresseur qui inhibe de 50 % l'effet d'une dose déterminée de l'amine sympathomimétique indirecte (STONE, 1967).

Pour les mêmes raisons que celles qui ont été développées dans le chapi-

tre traitant de la potentialisation des effets de la noradrénaline, nous avons étudié la courbe action - dose de la tyramine avant et après administration de l'antidépresseur et exprimé quantitativement l'activité inhibitrice des thymoanaleptiques.

I. MODE OPERATOIRE

Nous enregistrons la pression artérielle de rats mâles IOPS OFA, d'origine Sprague-Dawley (ayant un poids moyen de 250 g), amyélés suivant la technique décrite dans le chapitre I. La tyramine (1) est administrée par voie intraveineuse, un intervalle de 5 minutes au minimum séparant deux injections. Les doses de tyramine sont exprimées sous forme de chlorhydrate.

II. ESSAIS PRELIMINAIRES

A. Recherche d'une tachyphylaxie

Nous avons vérifié dans un premier temps sur 5 animaux, que l'administration répétée de tyramine à la dose de 400 $\mu\text{g/kg}$, n'entraîne aucun phénomène de tachyphylaxie. Chaque Rat a reçu 100, 200, puis 4 fois 400 $\mu\text{g/kg}$ de tyramine. L'hypertension provoquée par la quatrième injection de tyramine à la dose de 400 $\mu\text{g/kg}$ a été comparée à celle que donnait la première dose de 400 $\mu\text{g/kg}$, suivant la méthode des séries appariées et il n'est apparu aucune différence significative à $P = 0,05$.

D'une façon plus générale, nous avons observé à différentes reprises dans les limites des doses étudiées, une bonne reproductibilité des effets. Il s'avère donc que dans nos conditions expérimentales, la tyramine n'est pas tachyphylactogène.

B. Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de tyramine

Nous avons étudié la régression de l'effet sur le log de la dose de tyramine (100, 200, 400 $\mu\text{g/kg}$) ; il apparaît (Figure n° 5) qu'il existe une relation linéaire entre l'effet observé sur la pression artérielle et le log de la dose de tyramine administrée, ce que nous avons vérifié par une analyse de variance comportant une étude de la régression. Nous avons pu utiliser les coefficients

(1) Tyramine chlorhydrate, (Calbiochem).

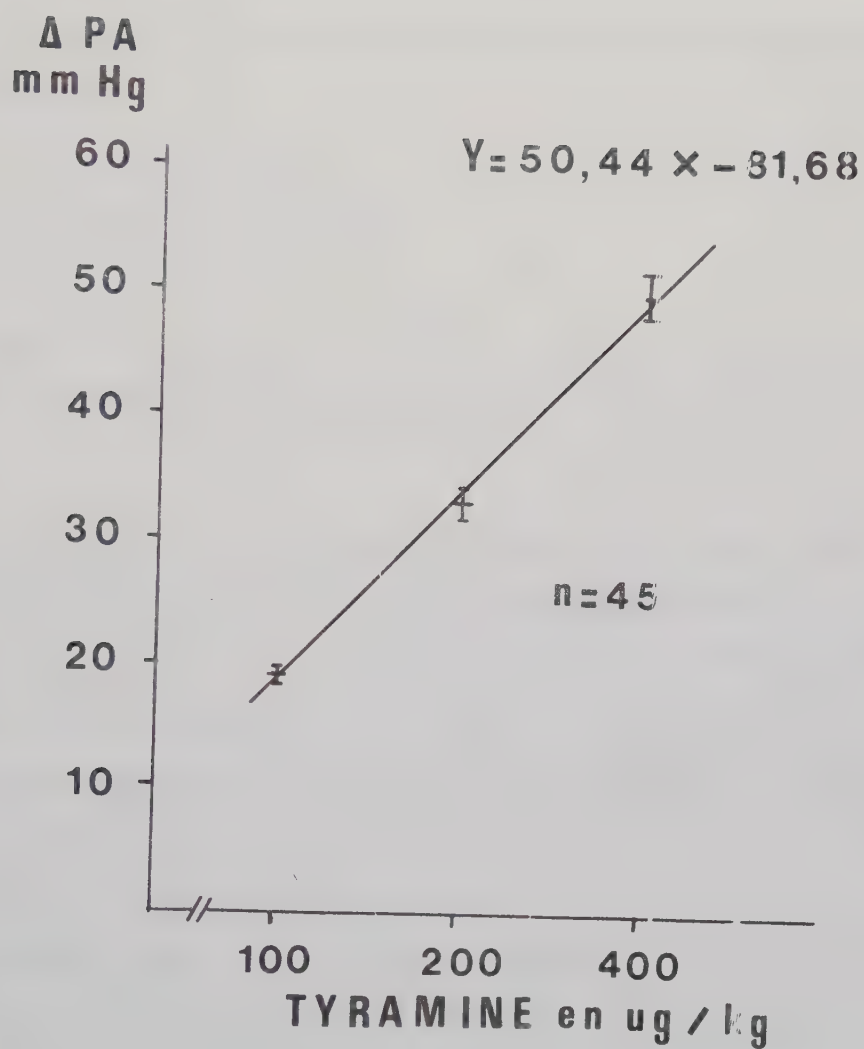


Figure n° 5 - Action tensionnelle de la tyramine.

polynômiaux pour l'étude des régressions car les deux conditions nécessaires à leur application étaient réunies :

- nombre d'individus identique par dose (45 Rats) et nombre égal de doses par animal (3 doses).
- progression régulière des doses (dans notre cas progression géométrique de raison 2).

Cette analyse nous conduit aux calculs de différents coefficients F de Fischer :

- F du terme linéaire
- F du terme quadratique
- F du terme cubique

Seul le terme linéaire a été trouvé hautement significatif ($P = 0,01$). Les termes non linéaires (termes quadratique et cubique) ont été trouvés non significatifs.

Ceci nous autorise à conclure qu'entre 100 et 400 $\mu\text{g/kg}$, la tyramine produit un effet tensionnel qui varie significativement suivant le log de la dose ; la courbe qui exprime l'effet en fonction du log de la dose ne diffère pas significativement d'une ligne droite. Nous sommes de ce fait en droit de calculer l'équation de la droite de régression par la méthode des moindres carrés. Soit X le log de la dose de tyramine en $\mu\text{g/kg}$ et Y la réponse tensionnelle en mmHg, l'équation est :

$$a = 50,44 \pm 2,86$$

$$b = - 81,68 \pm 0,70 \quad Y = 50,44 X - 81,68$$

$$r = 0,83$$

Le coefficient de corrélation r est significatif pour un seuil inférieur à $P = 0,001$.

III. ACTION DES THYMOANALEPTIQUES

Après construction de la gamme de tyramine dite "avant traitement", suivant une progression géométrique de raison 2 entre 100 et 400 $\mu\text{g/kg}$, l'antidépres-

seur est administré à vitesse lente (1 à 4 minutes) par voie intraveineuse.

Une deuxième gamme de tyramine dite "après traitement" est construite durant la période de temps où l'action sensibilisante vis à vis de la noradrénaline exogène a été reconnue comme stable (Cf. chapitre I).

Suivant l'activité de la substance à étudier, la gamme "après traitement" est constituée par les réponses à la tyramine aux doses de 400, 800, 1600 $\mu\text{g/kg}$ ou 800, 1600, 3200 $\mu\text{g/kg}$.

L'action de chaque dose d'antidépresseur est étudiée sur un lot de cinq animaux. Pour l'analyse des résultats nous procédons comme au chapitre I, en établissant dans un premier temps la relation effet/log de dose de tyramine, avant et après traitement, en étudiant le parallélisme des courbes action/log de dose et enfin en déterminant l'efficacité inhibitrice du traitement par les thymoanaleptiques.

A. Etude de la linéarité de la réponse

L'étude de la régression des effets sur le log de la dose de tyramine a été effectuée par une analyse de variance comportant une régression linéaire suivant un principe analogue à celui qui fut décrit dans les essais préliminaires.

La linéarité de la réponse est recherchée pour chaque groupe avant et après traitement. Elle a été toujours trouvée hautement significative à $P = 0,01$.

Nous étions alors en droit de calculer pour chaque groupe avant et après traitement, l'équation des droites de régression par la méthode des moindres carrés, X représentant le log de la dose de tyramine en microgrammes/kg et Y la réponse pressive en mm de Hg.

Les figures N° 6, 7 et 8 résument l'ensemble des résultats. Pour chaque dose d'antidépresseur nous trouvons représentées :

- 1° les droites de régression avant et après traitement
- 2° l'équation de ces droites
- 3° la moyenne des valeurs expérimentales pondérée par son écart type.

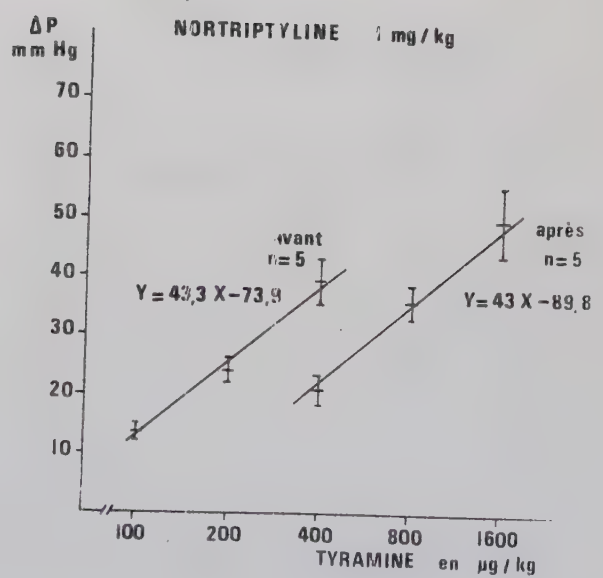
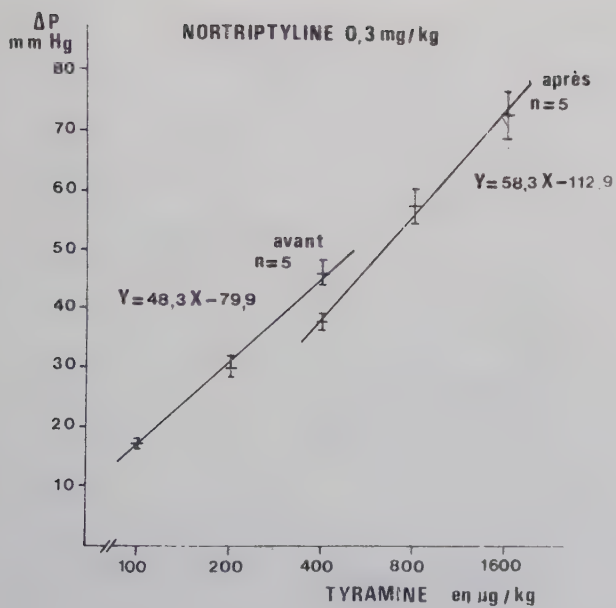
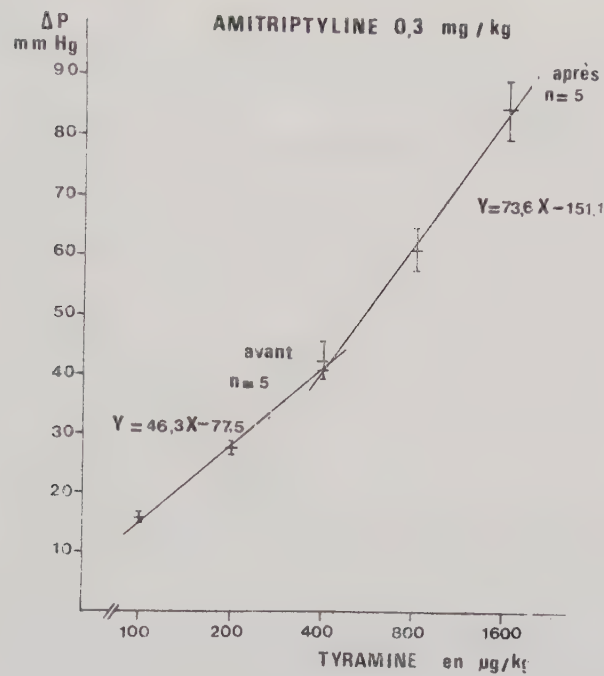


Figure n° 6 - Effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline sur l'action tensionnelle de la tyramine.

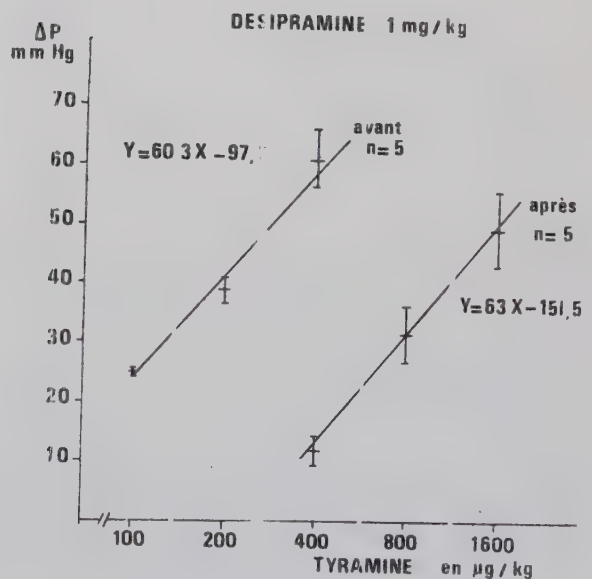
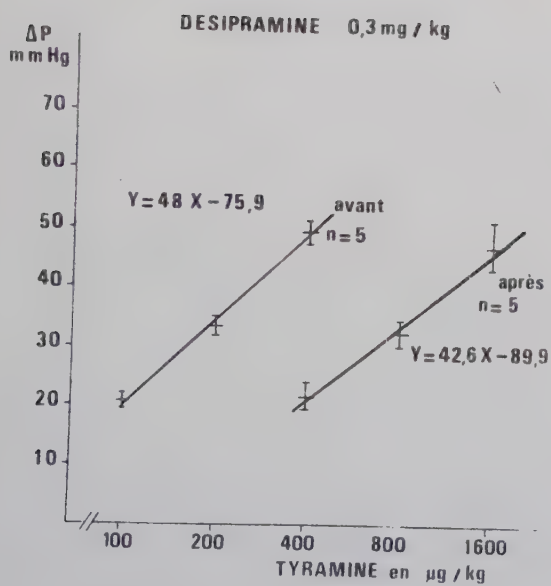
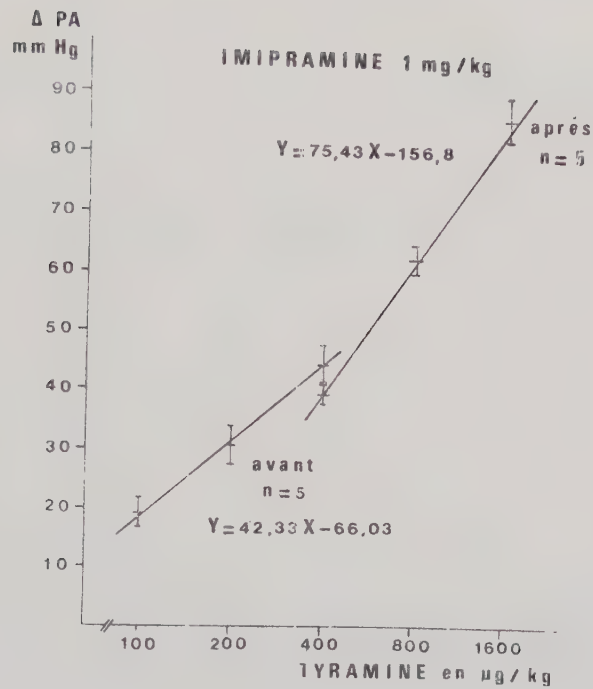


Figure n° 7 - Effet de l'imipramine et de la désipramine sur l'action tensionnelle de la tyramine.

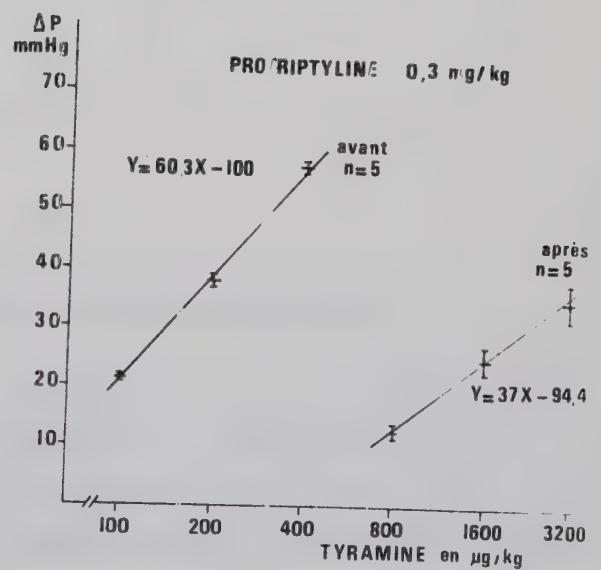
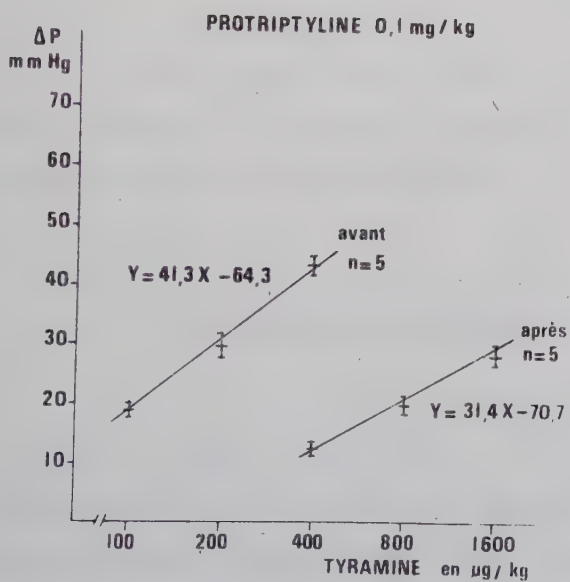
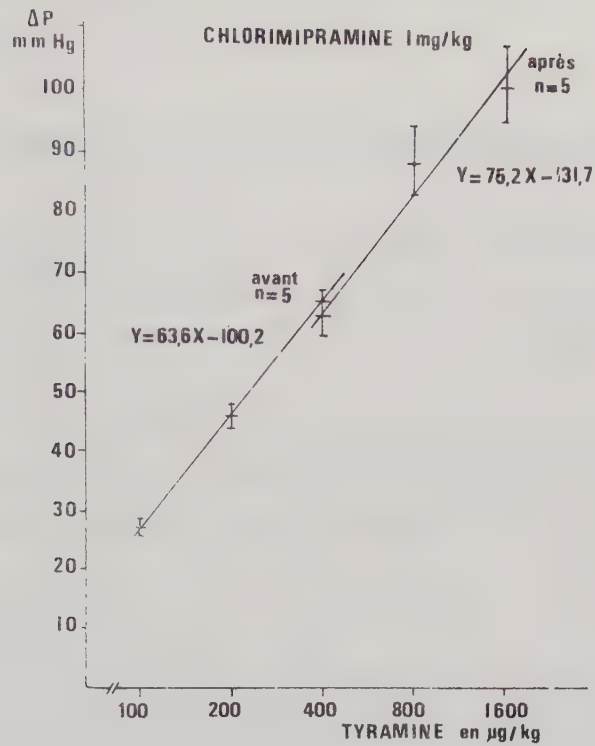


Figure n° 8 - Effet de la chlorimipramine et de la protriptyline sur l'action tensionnelle de la tyramine.

Il ressort de cette étude que dans nos conditions expérimentales, la régression de l'effet sur le log de la dose de tyramine reste linéaire après traitement par un antidépresseur.

B. Etude du parallélisme des droites de régression

Cette étude a été conduite suivant une méthode analogue à celle qui fut décrite dans le chapitre concernant la potentialisation des effets de la noradrénaline. Les courbes obtenues se répartissent en deux groupes :

1° celles qui concernent la désipramine, la nortriptyline et la protriptyline montrent un parallélisme significatif des droites de régression avant et après traitement ce que nous attribuons au fait que nous travaillons à effet constant.

2° celles qui concernent la chlorimipramine, l'imipramine et l'amitriptyline et pour lesquelles nous ne pouvons parler de parallélisme pour les droites de régression. En se reportant aux Figures 6, 7 et 8, nous constatons que ces trois produits, aux doses utilisées, ne manifestent aucune inhibition ce que confirme d'ailleurs les réponses tensionnelles à une dose de 400 µg/kg de tyramine, réponses qui ne sont pas significativement différentes avant et après administration du thymoanaleptique. Ce non-parallélisme pourrait surprendre car en l'absence d'inhibition, on pouvait s'attendre à retrouver un segment de droite dans le prolongement de celui qui représente les réponses à la tyramine pour des doses inférieures. Mais, en l'absence d'inhibition, les doses de tyramine retenues pour la gamme après traitement sont trop élevées et nous nous trouvons dans une zone de la courbe action/log de dose où le coefficient de régression de l'effet sur la dose est différent.

C. Efficacité inhibitrice et comparée des thymoanaleptiques

Puisque l'action de la désipramine, de la nortriptyline et de la protriptyline se traduit par une translation de la droite action-log de dose, l'efficacité inhibitrice sera démontrée par le caractère significatif de la translation en même temps qu'elle sera exprimée quantitativement par ce que nous appelons le "facteur d'inhibition". Ce facteur n'est autre que le rapport des doses de tyramine donnant le même effet après et avant traitement par l'antidépresseur,

et il est obtenu par l'emploi du procédé d'analyse déjà utilisé pour exprimer la potentialisation des effets de la noradrénaline dans le chapitre précédent. Dans le Tableau 6, figure l'ensemble des facteurs d'inhibition, chacun des facteurs est pondéré par ses limites de confiance à $P = 0,05$.

IV. DISCUSSION

Le phénomène de tachyphylaxie, que nous n'avons pas retrouvé, apparaît cependant avec la plus grande netteté dans le cas des amines sympathomimétiques à action indirecte. C'est ainsi qu'avec l'éphédrine, le développement de la tachyphylaxie a été décrit aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, sur de nombreuses préparations (VALETTE, 1963).

Il en va de même pour la tyramine, mais à condition d'utiliser des doses relativement élevées: COWAN et Coll., en 1966 doivent répéter des doses de 8 mg/kg chez le Chat pour mettre en évidence une réduction progressive de la réponse tensionnelle. Cette particularité de la tyramine a été attribuée à sa dégradation rapide par la monoamine oxydase et cette hypothèse est renforcée par le fait que le traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase, phéniprazine (COWAN et coll., 1967) ou iproniazide (BRALET, 1967) fait apparaître la tachyphylaxie avec de faibles doses de tyramine qui normalement dans ces conditions ne sont pas tachyphylactogènes. Aux doses utilisées, et dans nos conditions opératoires, nous n'avons pas observé de tachyphylaxie, résultat en accord avec les conclusions de HANNA (1960) chez le Chien et de BRALET (1967) chez le Rat.

L'inhibition de l'action de la tyramine a été décrite après administration d'imipramine à 5 mg/kg par SCHAEPPI (1960) chez le Chat, alors que ce même auteur observait, après 0,25 mg/kg une potentialisation des effets de cette amine. Aux doses étudiées de 0,3 et 1 mg/kg, nous n'avons observé, pour notre part, aucune modification significative de l'action tensionnelle de la tyramine.

En 1965, CAIRNCROSS signale que l'amitriptyline à la dose de 2 mg/kg inhibe l'effet presseur de la tyramine, inhibition que nous ne constatons pas après 0,3 et 1 mg/kg.

Nos résultats ne montrent aucune inhibition de l'effet de la tyramine, après administration de chlorimipramine à 1 et 3 mg/kg, doses pour lesquelles nous observons une potentialisation marquée des effets tensionnels de la noradrénaline.

Après affusion intraveineuse de désipramine aux doses de 0,3 et 1 mg/kg, la courbe action/log de dose de la tyramine subit une translation vers les plus

T A B L E A U n° VI

Action tensionnelle de la tyramine

Efficacité inhibitrice et comparée des thymoanaleptiques

Produit	Dose mg / kg	facteur d'inhibition (1)	
		I	I ± Sm
Amitriptyline	0,3	inactif	
	1,0	inactif	
Chlorimipramine	1,0	inactif	
	3,0	inactif	
Désipramine	0,3	4,27	3,80 - 4,79 ++
	1,0	6,63	5,57 - 7,73 ++
Imipramine	1,0	inactif	
	3,0	inactif	
Nortriptyline	0,3	1,35	1,24 - 1,47 +
	1,0	2,45	2,24 - 2,67 ++
Protriptyline	0,1	8,54	7,41 - 9,81 ++
	0,3	15,87	14,39 - 17,46

(1) Le facteur d'inhibition est égal au rapport des doses de tyramine donnant le même effet avant sur après traitement .

+ L'inhibition est significative pour le seuil de $P = 0,05$.

++ L'inhibition est significative pour le seuil de $P = 0,01$.

fortes concentrations , résultat en accord avec les conclusions de BONACCORSI et HRDINA (1967) qui notent que la désipramine à 3 mg/kg opère également une translation de la courbe action/log de dose . Une telle observation n'est possible qu'en travaillant à effet constant . Si les doses de tyramine utilisées sont les mêmes avant et après traitement , dans le cas d'une inhibition très marquée , les effets ne sont plus comparables car l'étude porte sur des zones différentes de l'ensemble de la courbe action/log de dose . Il est ainsi possible d'expliquer les résultats de KAUMANN et Coll.(1965) qui observent après désipramine à 3 mg/kg un aplatissement de la courbe action/log de dose .

Après administration de nortriptyline , VERNIER et Coll. (1962) notent une inhibition des effets de la phényléthylamine , autre amine sympathomimétique . Dans le cas de la tyramine , la nortriptyline à 0,3 et 1 mg/kg , fait subir une translation de la droite action/log de dose vers les plus fortes concentrations de tyramine .

L'inhibition que nous observons après protriptyline à 0,1 et 0,3 mg/kg, est de même nature que celle que nous avons décrite après désipramine et nortriptyline . Déjà en 1965 , CAIRNCROSS avait signalé cette activité inhibitrice mais son étude restait limitée à l'effet d'une dose unique de tyramine . C'est avec la protriptyline que la translation de la droite action/log de dose est la plus importante , puisqu'il faut multiplier les doses de tyramine par 16 pour obtenir , après protriptyline à 0,3 mg/kg , le même effet **tensionnel**.

HERTING et Coll. en 1961 mettent en évidence l'inhibition par la tyramine de la captation de la noradrénaline , résultat confirmé en 1965 par BURGEN et IVERSEN . Il est maintenant généralement admis que la tyramine doit utiliser le même système de transport que la noradrénaline (MITCHELL et OATES, 1970) . Depuis que KAUMANN et BASSO en 1965 ont montré que la désipramine , à fortes doses , s'oppose à la déplétion en noradrénaline par la tyramine , Mc NEIL et BRODY (1968) puis COMMARATO et Coll. (1969) observent une inhibition de la captation de la tyramine par les dérivés de l'imipramine . Pour MAXWELL et Coll (1969) (1970) , il existe un antagonisme compétitif au niveau du système de captation entre , d'une part les dérivés de la phényléthylamine comme la noradrénaline et la tyramine , et d'autre part les dérivés de l'imipramine . L'inhibition des effets de la tyramine peut donc être rapportée à une inhibition de sa captation par les neurones adrénergiques , étape préalable à son action , puisque la tyramine agit par libération de noradrénaline endogène .

TABLEAU n° VII

Potentialisation des effets de la noradrénaline et inhibition des effets de la tyramine par les six thymoanaleptiques étudiés.

Substance	Dose mg/kg	Potentialisation de la noradrénaline (1)	Inhibition de la tyramine (2)
AMITRIPTYLINE	0,3	1,39 (1,34 - 1,44)*	n.s.
	1	2,29 (2,14 - 2,43)**	n.s.
CHLORIMIPRAMINE	1	2,31 (2,17 - 2,45)**	n.s.
	3	4,17 (3,98 - 4,36)**	n.s.
DESIPRAMINE	0,3	5,46 (4,91 - 7,81)**	4,27 (3,80 - 4,79)**
	1	6,09 (5,70 - 6,48)**	6,63 (5,57 - 7,73)**
IMIPRAMINE	1	2,37 (2,18 - 2,55)**	n.s.
	3	2,97 (2,78 - 3,16)**	n.s.
NORTRIPTYLINE	0,3	2,97 (2,85 - 3,08)**	1,35 (1,24 - 1,47)*
	1	4,04 (3,54 - 4,58)**	2,45 (2,24 - 2,67)**
PROTRIPTYLINE	0,1		8,54 (7,41 - 9,81)**
	0,3	4,63 (3,74 - 5,71)**	15,87 (14,39-17,46)**
	1	7,52 (6,87 - 8,22)**	

(1) La potentialisation est exprimée par le rapport des doses de noradrénaline qui donnent, avant et après traitement, le même effet.

(2) L'inhibition est exprimée par le rapport des doses de tyramine qui donnent après et avant traitement le même effet.

-- Les chiffres entre parenthèses correspondent au rapport $\pm$ Sm.

n.s. non significatif.

* rapport significatif pour le seuil de $P = 0,05$.

** rapport significatif pour le seuil de $P = 0,01$.

Toute substance qui augmente les effets de la noradrénaline par diminution de sa captation devrait donc diminuer ceux de la tyramine, Mc NEIL et COMMARATO (1969). Si nous comparons la potentialisation des effets de la noradrénaline à l'inhibition de ceux de la tyramine, il ressort de l'étude des six antidépresseurs aux doses étudiées, trois possibilités (Tableau n° 7) :

- après protriptyline, nous observons une inhibition des effets de la tyramine bien supérieure à la potentialisation de la noradrénaline.

- après désipramine et nortriptyline, la valeur de la potentialisation est de l'ordre de celle de l'inhibition.

- après amitriptyline, chlorimipramine et imipramine, nous notons une potentialisation significative des effets de la noradrénaline, alors qu'aux mêmes doses, il n'y a aucune inhibition des effets de la tyramine.

Il n'existe donc aucun parallélisme strict entre la potentialisation du médiateur physiologique et l'inhibition de l'amine sympathomimétique indirecte. Ces propriétés semblent résulter cependant d'un même effet : une inhibition de la captation des dérivés de la phényléthylamine.

S'il existe un antagonisme compétitif entre la tyramine et la noradrénaline d'une part et les dérivés de l'imipramine d'autre part, nos résultats montrent que la protriptyline serait un antagoniste plus puissant de la captation de la tyramine que de celle de la noradrénaline, alors qu'inversement la chlorimipramine s'opposerait d'une façon plus marquée à la captation de la noradrénaline qu'à celle de la tyramine.

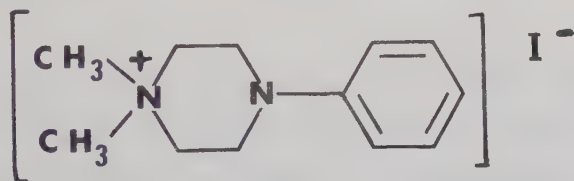
Le problème est complexe car l'analyse du mécanisme d'action de la tyramine en présence d'un inhibiteur de la captation, montre que ce dernier dans un premier temps inhibe l'entrée de la tyramine dans le neurone, donc diminue ses effets, mais que dans un second temps, il potentialise les effets de la noradrénaline endogène libérée par la tyramine.

En conclusion, il ressort de nos résultats que les dérivés du groupe de l'imipramine possèdent qualitativement les mêmes effets, mais que si la potentialisation de la noradrénaline résulte du même mécanisme d'action que l'inhibition de la tyramine, ces deux effets ne se traduisent pas avec la même intensité suivant l'antidépresseur étudié.

C H A P I T R E I I I

P O T E N T I A L I S A T I O N D E S E F F E T S T E N S I O N N E L S D U D I M E T H Y L P H E N Y L P I P E R A Z I N I U M

L'iodure de diméthyl-1, 1 phényl-4 piperazinium ou DMPP, décrit par CHEN et coll. en 1951, est un excitoganglionnaire du type nicotinique (TRENDLENBURG, 1967). Effectivement son action au niveau du ganglion qui résiste à l'atropine est inhibée par l'hexaméthonium. Les effets observables in vivo peuvent être en partie expliqués par une libération de noradrénaline et d'acétylcholine, résultat périphérique de son action ganglionnaire.



Les modifications tensionnelles faisant suite à l'administration de DMPP varient en fonction de l'espèce animale et des doses utilisées. C'est ainsi que chez le Chat spinal (LING, 1959) (JONES et coll., 1963) comme chez le Chien (FRANKO et coll., 1963), il est hypertenseur ; mais son action est considérablement diminuée après surrénalectomie. Chez le Rat, il est hypotenseur pour des doses inférieures à 50 µg/kg, ne devenant hypertenseur que lorsque l'on atteint des doses supérieures (CHINN et WEBER, 1970), alors que chez le Rat amyélé il est hypertenseur dès 20 µg/kg (BONACCORSI et GARATTINI, 1966). La substance est décrite comme peu tachyphylactogène chez le Chat spinal (JONES et coll., 1963) et, fait particulier, son action hypertensive reste indépendante de la valeur de la pression artérielle (KOROL et BROWN, 1967).

En 1960 OSBORNE et SIGG signalent que les effets du DMPP (15 µg/kg) sur la pression artérielle du Chien comme sur la membrane nictitante du Chat sont poten-

tialisés par l'administration préalable d'imipramine (0,32 à 2 mg/kg). Chez le Rat amyélé BONACCORSI et GARATTINI (1966) observent après désipramine à 3 mg/kg, une potentialisation de l'action tensionnelle du DMPP aux doses de 20 et 40 µg/kg. Utilisant un protocole expérimental analogue, mais plus précis, nous avons étendu ce type d'étude à d'autres thymoanaleptiques en nous intéressant plus précisément à la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de DMPP, ainsi qu'à la nature de la potentialisation. Notre but étant l'étude de la sensibilisation aux effets de la noradrénaline endogène, nous avons prétraité les animaux par l'atropine afin d'éliminer une éventuelle composante cholinergique périphérique de l'action du DMPP ; en effet les substances étudiées possèdent à des degrés variables des propriétés anticholinergiques périphériques (SIGG, 1959) (VERNIER, 1961) (CAIRNCROSS, 1965) (CAIRNCROSS et coll., 1965) (ARORA et LAHIRI, 1968). Effectivement en l'absence de cette précaution l'observation d'une potentialisation de l'action pressive du DMPP pourrait être attribuée non seulement à une sensibilisation de la composante adrénergique, mais encore à une inhibition des effets cholinergiques.

I. MODE OPERATOIRE

Des rats mâles IOPS OFA d'origine Sprague-Dawley, sont préparés selon la technique décrite précédemment. Sauf mention contraire, ils reçoivent du sulfate d'atropine au moment de l'anesthésie à raison de 1 mg/kg par voie intrapéritonéale et de nouveau 1 mg/kg par voie intraveineuse, après la démyéllination. Les doses de DMPP correspondent à l'iodure*. Les injections séparées par au moins 5 minutes, sont faites par voie intraveineuse dans la veine pudendale à volume constant (0,20 ml).

II. ETUDES PRELIMINAIRES

A. Stabilité de la réponse

La stabilité de la réponse a été étudiée suivant 2 protocoles distincts :

- un premier groupe de 5 animaux reçoit, 6 fois à intervalles de temps réguliers, une même dose de 100 µg/kg, et aucune variation significative de l'amplitude des réponses n'a été observée.

* diméthylphénylpipérazinium iodide, Aldrich.

- un deuxième groupe de 5 animaux a été traité de la façon suivante : après réalisation d'une première gamme de doses de DMPP de 40 $\mu\text{g/kg}$ à 100 $\mu\text{g/kg}$, suivant une progression arithmétique de raison 20, nous administrons du soluté physiologique à raison de 0,30 ml par animal, puis nous construisons une deuxième gamme de doses. Les réponses sont comparées animal par animal et dose par dose. Aucune différence significative n'a été observée au seuil de $P = 0,01$ par la méthode des séries appariées. En conséquence, le protocole suivant a été retenu : construction d'une première gamme de doses de DMPP, administration du thymoanaleptique, construction d'une deuxième gamme semblable dite "après traitement".

Il faut remarquer que dans nos conditions expérimentales, aucune tachyphylaxie n'est apparue : bien au contraire, si les administrations de DMPP sont poursuivies pendant plus d'une heure, on observe un phénomène analogue à celui qui a été décrit pour la sérotonine (LEACH et FOZARD, 1969), sur le même type de préparation, à savoir que pour une même dose les réponses croissent lentement avec le temps.

B. Etude de la relation entre la réponse tensionnelle et la dose de DMPP

Dans nos conditions expérimentales le DMPP s'est toujours montré hypertenseur ; la dose-seuil ayant un effet observable sur la pression artérielle est voisine de 10 $\mu\text{g/kg}$.

Nous avons étudié sur 12 groupes de 5 animaux, la relation effet-dose, entre 40 et 100 $\mu\text{g/kg}$. L'ensemble des résultats est représenté dans la Figure n° 9. On voit qu'il existe une relation linéaire entre l'effet observé sur la pression artérielle et la dose de DMPP administrée, ce que nous avons vérifié par une analyse de variance comportant une étude de la régression avec utilisation des coefficients polynômiaux. Cette analyse nous conduit aux calculs de différents F :

F du terme linéaire

F du terme quadratique

F du terme cubique

Le tableau N° 8 donne la valeur des différents F calculés. L'examen des résultats nous autorise à conclure qu'entre 40 et 100 $\mu\text{g/kg}$, le DMPP produit un effet tensionnel qui varie significativement suivant la dose ; la réponse ne diffère pas significativement d'une ligne droite car les composants non linéaires

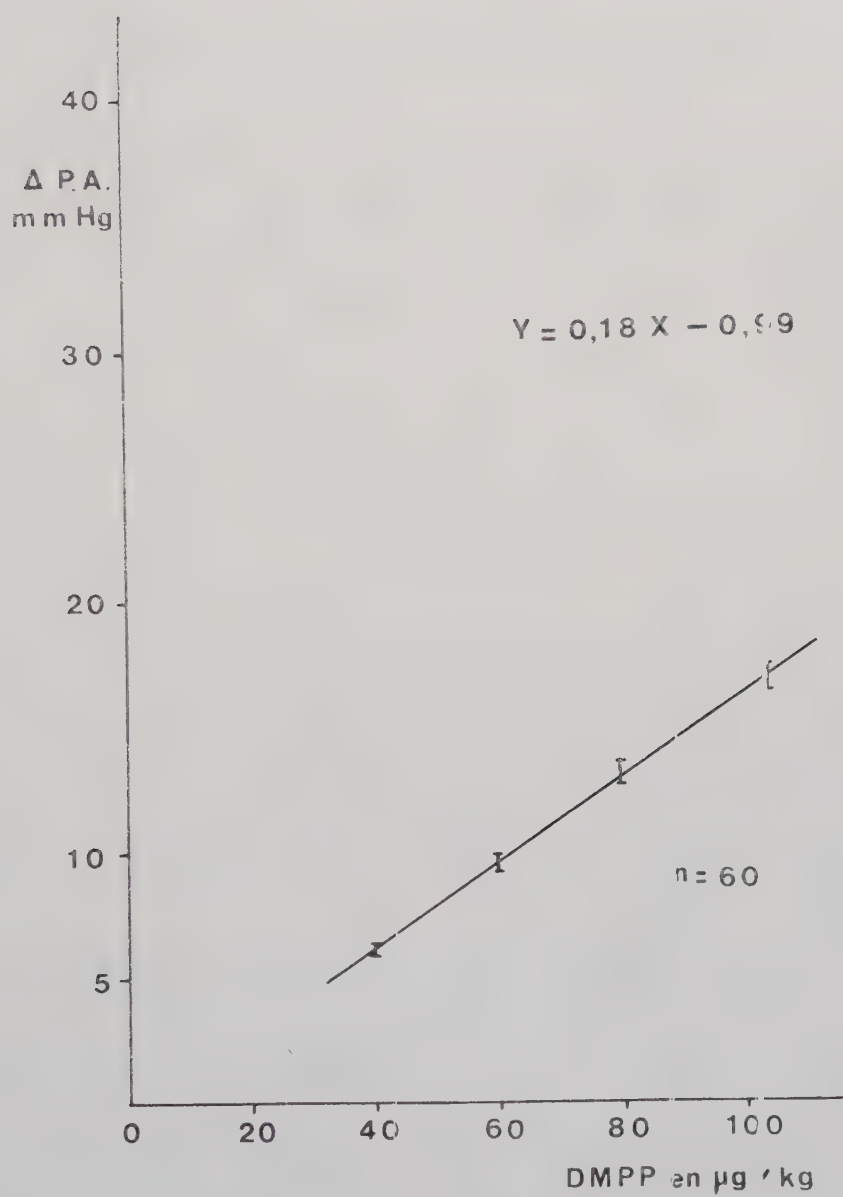


Figure n° 9 - Action tensionnelle du diméthylphénylpipérazinium.

TABLEAU n° VIII

DMPP : relation effet-dose. Valeur des F expérimentaux obtenus par une analyse de variance comportant une régression.

	Terme linéaire	Terme quadratique	Terme cubique
Groupe I	27,87	0,01	0,05
Groupe II	29,24	0,20	0,04
Groupe III	77,33	0,05	0,10
Groupe IV	136,02	0,00	0,17
Groupe V	59,70	0,00	0,00
Groupe VI	62,70	0,00	0,01
Groupe VII	38,96	0,05	0,06
Groupe VIII	11,84	0,23	0,01
Groupe IX	32,81	0,02	0,10
Groupe X	45,85	0,44	0,02
Groupe XI	54,68	1,02	0,20
Groupe XII	63,37	0,64	0,27

de la régression (terme quadratique et cubique) ont été trouvés non significatifs.

A partir de l'ensemble des résultats, nous avons calculé l'équation de la droite de régression par la méthode des moindres carrés. Y étant la réponse tensionnelle exprimée en mm Hg et X la dose de DMPP, en microgrammes par kilogramme, l'équation est :

$$a = 0,18 \quad 0,08$$

$$b = - 0,99 \quad 0,01$$

$$Y = 0,18 X - 0,99$$

$$r = 0,85$$

Le coefficient r est significatif pour un seuil inférieur à $P = 0,001$

Parallèlement, nous avons chez 21 animaux suivi le rythme cardiaque et noté qu'à partir de 60 $\mu\text{g/kg}$ le DMPP exerce un effet chronotrope positif qui croît avec l'augmentation des doses, Figure N° 10.

C. Influence de la surrénalectomie

Les réponses de 5 rats témoins ont été comparées aux réponses de 5 rats privés de leurs surrénales, avant la déméduation. Cette étude a été faite pour des doses de DMPP de 60, 80, 100 et 120 $\mu\text{g/kg}$.

Au seuil de $P = 0,05$, les réponses ne sont pas significativement différentes.

D. Conclusion

Il ressort de cette étude préliminaire que le DMPP est toujours hypertenseur chez le Rat amyélé et atropiné. La dose-seuil, c'est à dire la plus petite dose ayant une action sur la pression artérielle est voisine de 10 $\mu\text{g/kg}$; entre 40 et 100 $\mu\text{g/kg}$, la relation entre la dose et l'effet tensionnel ne diffère pas significativement d'une ligne droite. La valeur des hypertensions observées est analogue à celle dont font état FINCH et LEACH (1970) ; elle est beaucoup moins importante que celle que rapportent BONACCORSI et GARATTINI (1966). Le DMPP n'est pas tachyphylactogène et au contraire nous avons signalé une augmentation faible mais constante des réponses lorsque les administrations sont répétées.

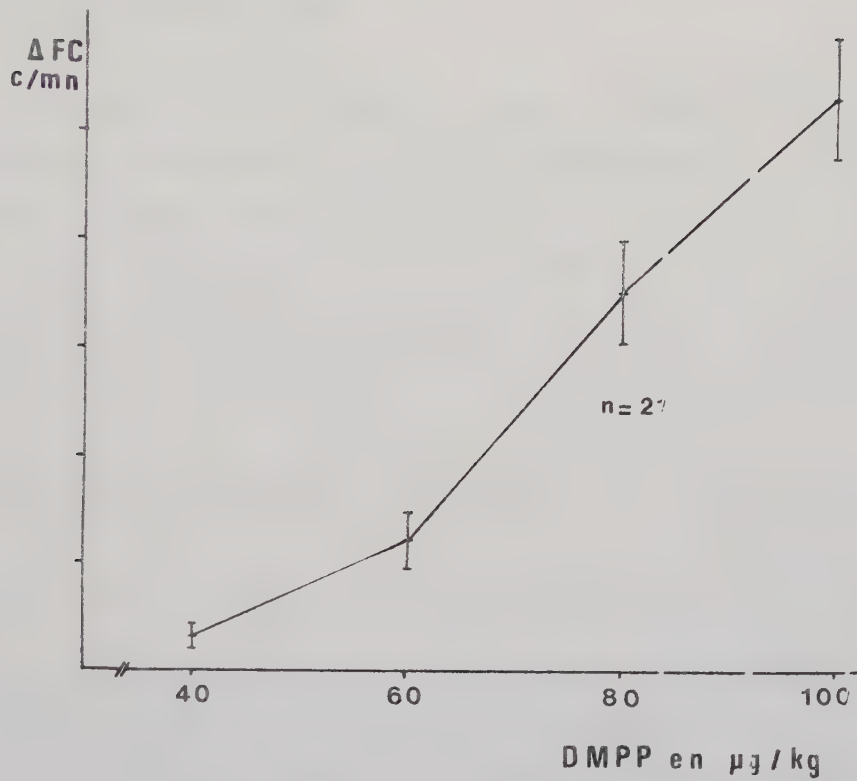


Figure n° 10 -- Augmentation en valeur absolue de la fréquence cardiaque sous l'action du diméthylphénylpipérazinium.

Les réponses hypertensives sont de faible amplitude en comparaison des résultats publiés chez d'autres espèces animales, comme le Chat et le Chien. L'opération de démyélinisation, qui est connue depuis les travaux de KAUL et GREWAL (1968) pour entraîner chez le Rat une diminution significative du taux de catécholamines surrénaliennes, jointe à la faible sensibilité de la médullo-surrénale du Rat au DMPP (CHINN et WEBER, 1970), peut expliquer la moindre réactivité de cet animal à l'excitoganglionnaire.

III. ACTION DES THYMOANALEPTIQUES

Après réalisation de la gamme "témoin" de DMPP de 40 à 100 µg/kg suivant une progression arithmétique de raison 20, l'antidépresseur est administré par voie intraveineuse à volume constant (0,20 ml), à vitesse lente de 1 à 4 minutes suivant le produit et nous construisons une seconde gamme dite "après traitement", durant la période de temps où l'action sensibilisante a été reconnue comme stable vis à vis de la noradrénaline exogène (Chapitre I). Pour chaque dose d'antidépresseur étudié, nous avons utilisé 5 rats.

L'analyse des résultats a été conduite de la façon suivante :

- dans un premier temps nous avons cherché à connaître l'efficacité du traitement.
- dans un second temps, nous avons déterminé la relation existant entre la dose de DMPP et l'effet tensionnel après traitement.
- enfin nous avons comparé entre eux les produits étudiés.

A. Efficacité potentialisatrice des thymoanaleptiques

Nous avons utilisé le mode d'analyse préconisé par LISON (1968) sous le nom de blocs casualisés, selon lequel un même individu est l'objet de 2 mesures. En effet, nous avons affaire à une expérience qui, selon cet auteur, appartient au type "avant-après", c'est à dire qu'une mesure est effectuée avant traitement, une mesure est effectuée après traitement (par le thymoanaleptique).

L'intérêt d'un tel principe d'analyse est qu'il tient compte de la variabilité naturelle des réponses entre individus. C'est une analyse de variance où les sources de variation sont décomposées en :

- 1) variation entre groupes (un groupe avant traitement, un groupe après traitement.
- 2) variation entre individus ou blocs (5 individus).
- 3) variation résiduelle ou "erreur".

Dans notre cas le nombre de degrés de liberté pour la variation due au traitement est de 1, pour la variation entre individus de 4 et pour la variation résiduelle de 4. Le F du traitement doit dépasser 7,71 pour atteindre le niveau de signification de 5 % (différence significative) ou 21,20 pour atteindre le niveau de 1 % (différence hautement significative). Le Tableau N° 9 donne la valeur de F pour chaque dose de DMPP et pour chaque dose d'antidépresseur. Il apparaît donc que la potentialisation est plus marquée avec l'augmentation des doses de DMPP.

L'ensemble de ces résultats nous montre que les produits étudiés augmentent d'une façon significative l'action tensionnelle du DMPP aux doses de 60, 80, et 100 $\mu\text{g/kg}$. La réponse à 40 $\mu\text{g/kg}$ n'est pas augmentée d'une façon significative sauf pour l'amitriptyline à 0,3 mg/kg et la nortriptyline à 0,3 mg/kg. C'est pour 100 $\mu\text{g/kg}$ de DMPP que les différences sont le plus souvent hautement significatives.

B. Linéarité de la réponse

Pour évaluer la variation de la réponse tensionnelle en fonction de la dose de DMPP après traitement, c'est à dire la régression de la réponse sur la dose, nous avons utilisé la même analyse de variance qu'antérieurement pour l'action du DMPP seul. Le Tableau N° 10 donne la valeur des différents F :

F du terme linéaire

F du terme quadratique

F du terme cubique

Dans tous les cas, le terme linéaire, et lui seul, a été trouvé significatif. La potentialisation observée par les produits étudiés n'entraîne donc pas de modifications de la relation entre la dose et l'effet. Après chacun des antidépresseurs, la relation entre la dose de DMPP et la réponse tensionnelle ne diffère pas significativement d'une ligne droite.

Nous avons alors calculé par la méthode des moindres carrés les droites de régression de chacune des courbes.

T A B L E A U n° IX

DMPP : comparaison des réponses tensionnelles avant et après antidépresseur.
Valeur des F expérimentaux par la méthode des blocs casualisés.

Substance	Dose en mg/kg	Dose de DMPP en µg/kg			
		40	60	80	100
Amitriptyline	1,0	0,3	11,6*	4,5	57,8**
	0,3	9,5*	14,5*	15,5*	47,5**
Chlorimipramine	3,0	6,7	29,5**	41,7**	34,0**
	1,0	4,3	39,7**	62,5**	180,6**
Désipramine	1,0	4,2	2,5	12,6*	16,9*
	0,3	2,6	20,8*	32,2**	12,5*
Imipramine	3,0	2,4	8,9*	12,1*	117,8**
	1,0	0,2	8,9*	22,8*	18,5*
Nortriptyline	1,0	1,3	8,8*	13,5*	12,3*
	0,3	32,1**	31,4**	31,4**	45,8**
Protriptyline	1,0	0,8	23,0**	18,7**	15,9*
	0,3	5,8	18,8**	25,2**	15,8*

* Différence significative à $P = 0,05$.

** Différence significative à $P = 0,01$.

T A B L E A U n° X

DMPP : relation effet-dose après traitement par un thymoanaleptique.

Valeur des F expérimentaux obtenus par une analyse de variance comportant une régression.

Substance	Dose en mg/kg	Terme linéaire	Terme quadratique	Terme cubique
Amitriptyline	0,3	107,89	0,04	0,01
	1,0	63,28	0,00	0,43
Chlorimipramine	1,0	150,60	0,02	0,12
	3,0	63,47	0,05	0,33
Désipramine	0,3	28,49	0,08	0,45
	1,0	45,66	0,82	0,04
Imipramine	1,0	74,53	0,13	0,44
	3,0	27,14	0,08	0,00
Nortriptyline	0,3	206,07	0,29	0,10
	1,0	14,58	0,31	0,16
Protriptyline	0,3	24,30	0,10	0,16
	1,0	84,98	4,09	0,09

Les Figures N° 11, 12 et 13 donnent l'ensemble des résultats. Pour chaque dose de chaque antidépresseur, nous avons représenté la droite moyenne avant traitement et son équation, la droite moyenne après traitement et son équation. Chacune des valeurs est la moyenne de 5 mesures, elle est assortie de l'erreur à craindre sur cette moyenne.

Il en ressort que la potentialisation, significative ainsi que nous l'avons vu précédemment par la méthode des blocs casualisés, se traduit par un changement de pente de la droite action-dose ; ce que nous avons vérifié de la façon suivante : nous avons comparé, pour un même traitement, animal par animal, les pentes avant traitement aux pentes après traitement. Les pentes après traitement ont été trouvées significativement plus importantes ($P = 0,01$). Ce résultat permet de comprendre pourquoi nous observions une potentialisation de plus en plus significative avec l'augmentation des doses de DMPP.

L'action sensibilisante des thymoanaleptiques se traduit donc par une augmentation significative de la pente de la droite effet tensionnel/dose de DMPP (CAILLARD et coll., 1971).

C. Comparaison des thymoanaleptiques

Pour que la description et la mesure d'une potentialisation puissent prétendre exprimer un phénomène général, il est hautement souhaitable de pouvoir utiliser un facteur constant pour un intervalle de doses aussi étendu que possible. Ainsi que nous l'avons vu précédemment (Chapitre I), lorsque la potentialisation se traduit par une translation de la droite f (dose), le facteur constant est une grandeur dérivant de l'amplitude de la translation suivant l'axe des abscisses. Dans le cas présent, où la potentialisation se traduit par un changement de la pente de la droite action/dose, les facteurs constants sont :

- 1) le rapport des doses donnant le même effet avant et après traitement
- 2) le rapport des effets pour une même dose, à condition que les droites avant traitement et après traitement se coupent sur l'axe des abscisses, ce qui est notre cas lorsque nous considérons les réponses animal par animal.

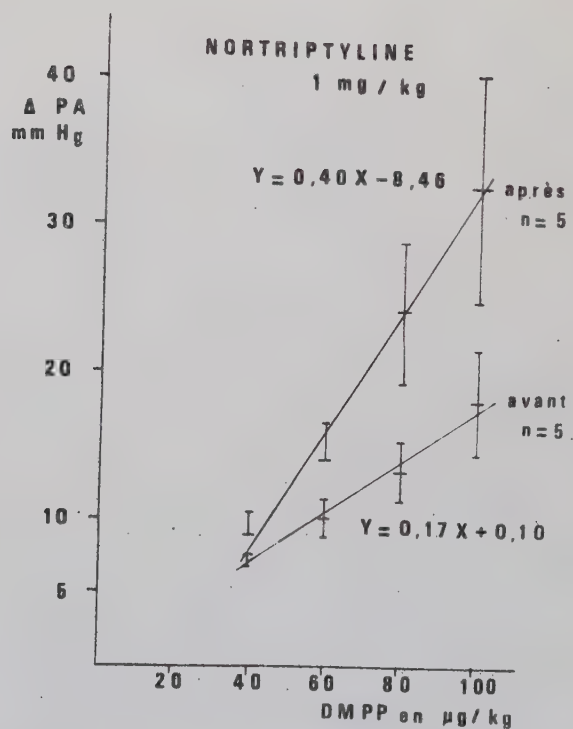
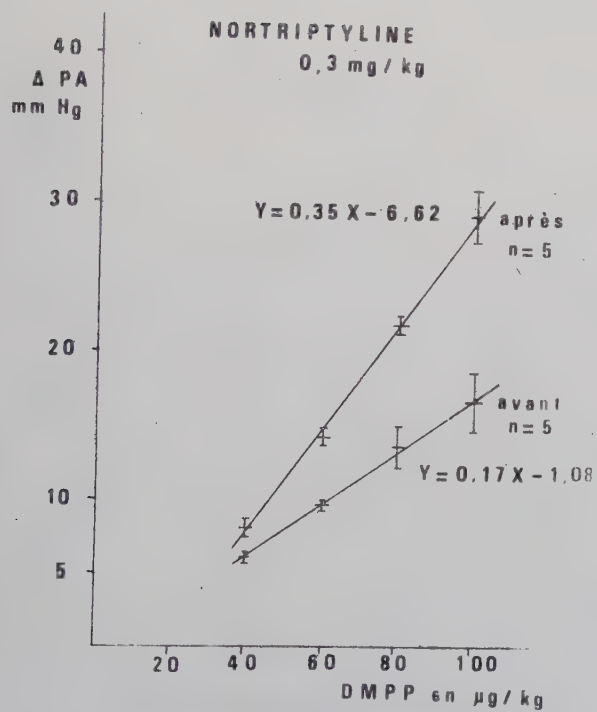
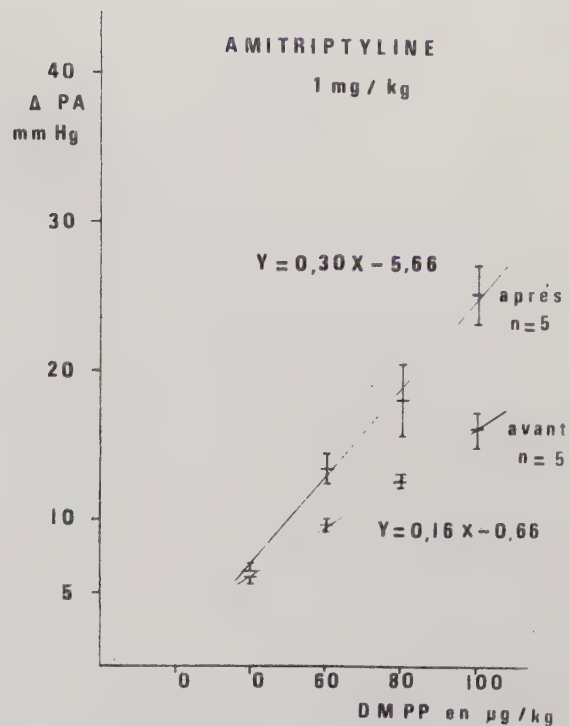
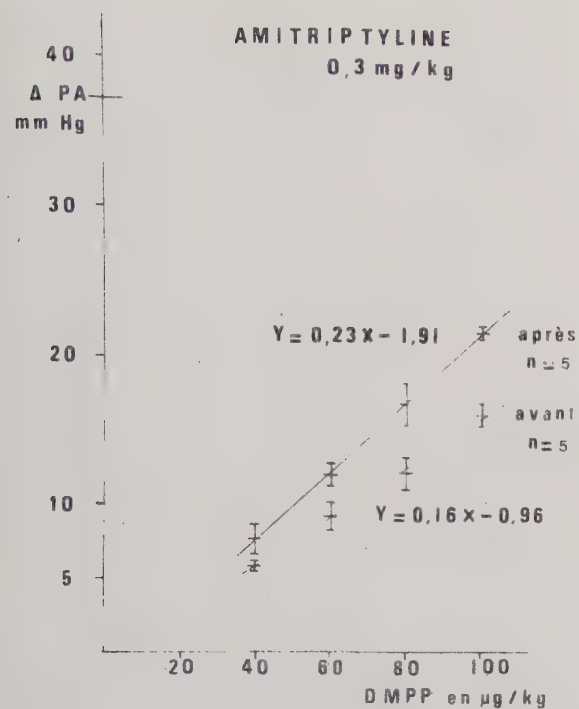


Figure n° 11 - Effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline sur l'action tensionnelle du diméthylphénylpipérazinium.

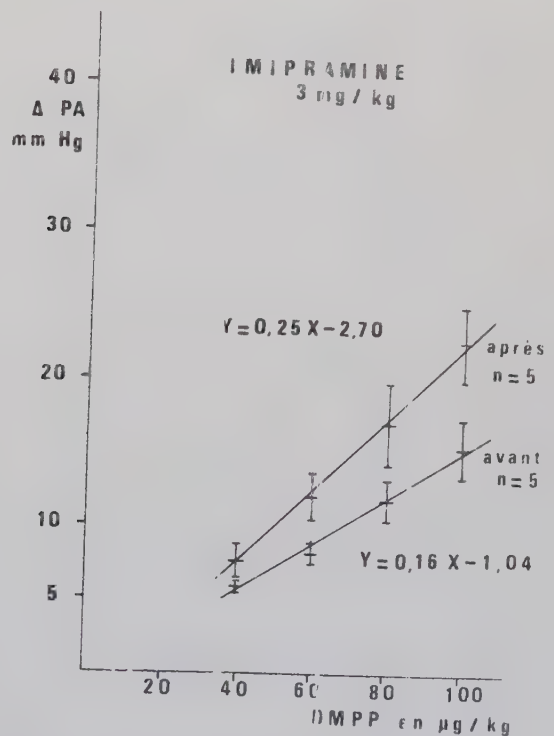
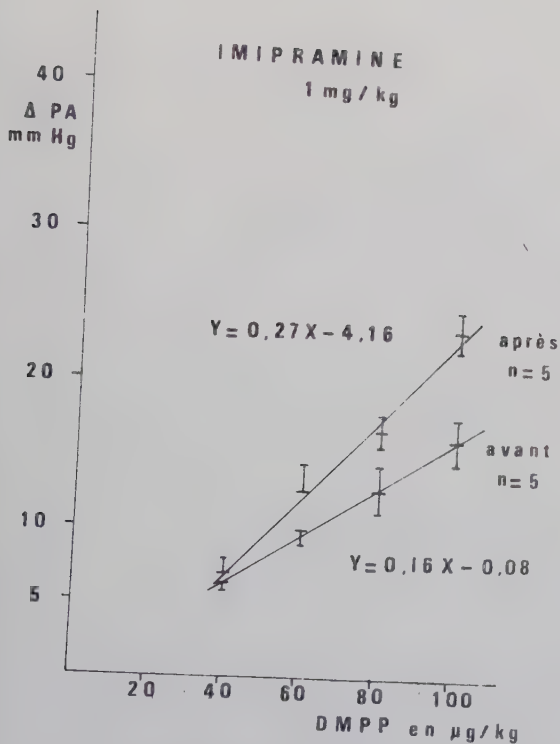
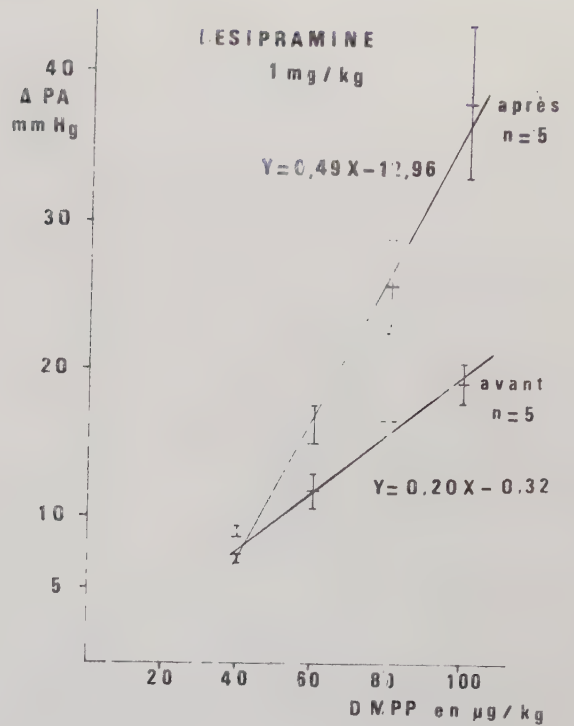
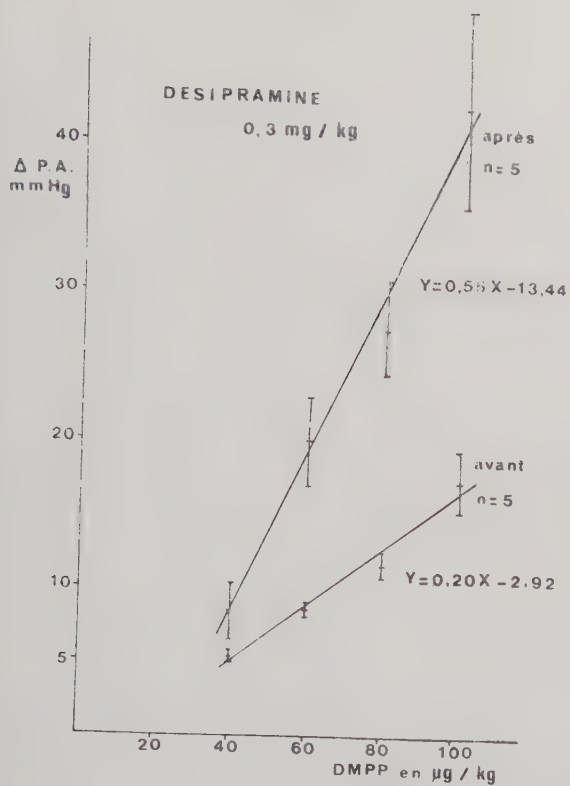


Figure n° 12 - Effet de la désipramine et de l'imipramine sur l'action tensionnelle du diméthylphénylpipérazinium.

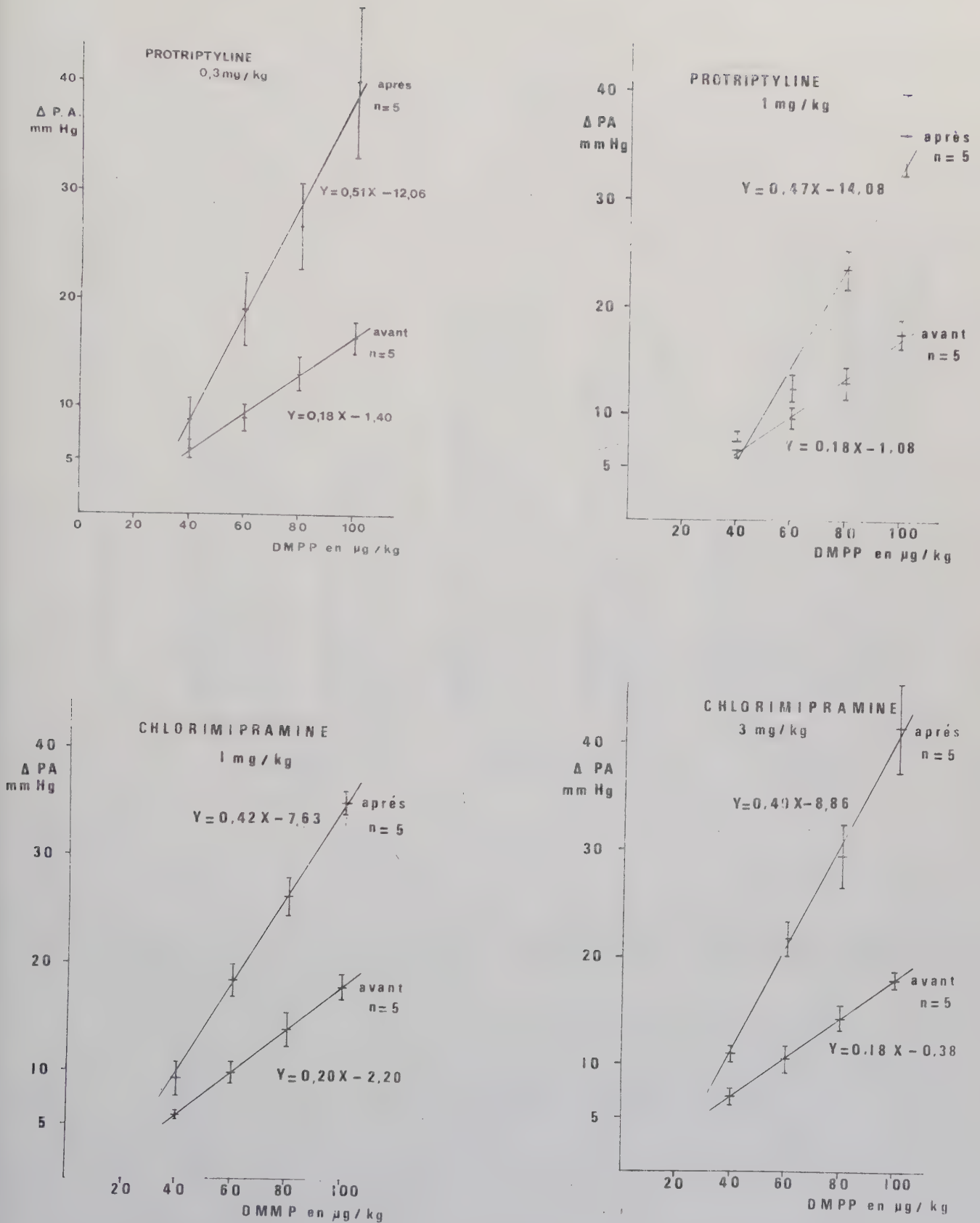


Figure n° 13 - Effet de la protriptyline et la chlorimipramine sur l'action tensionnelle du diméthylphénylpipérazinium.

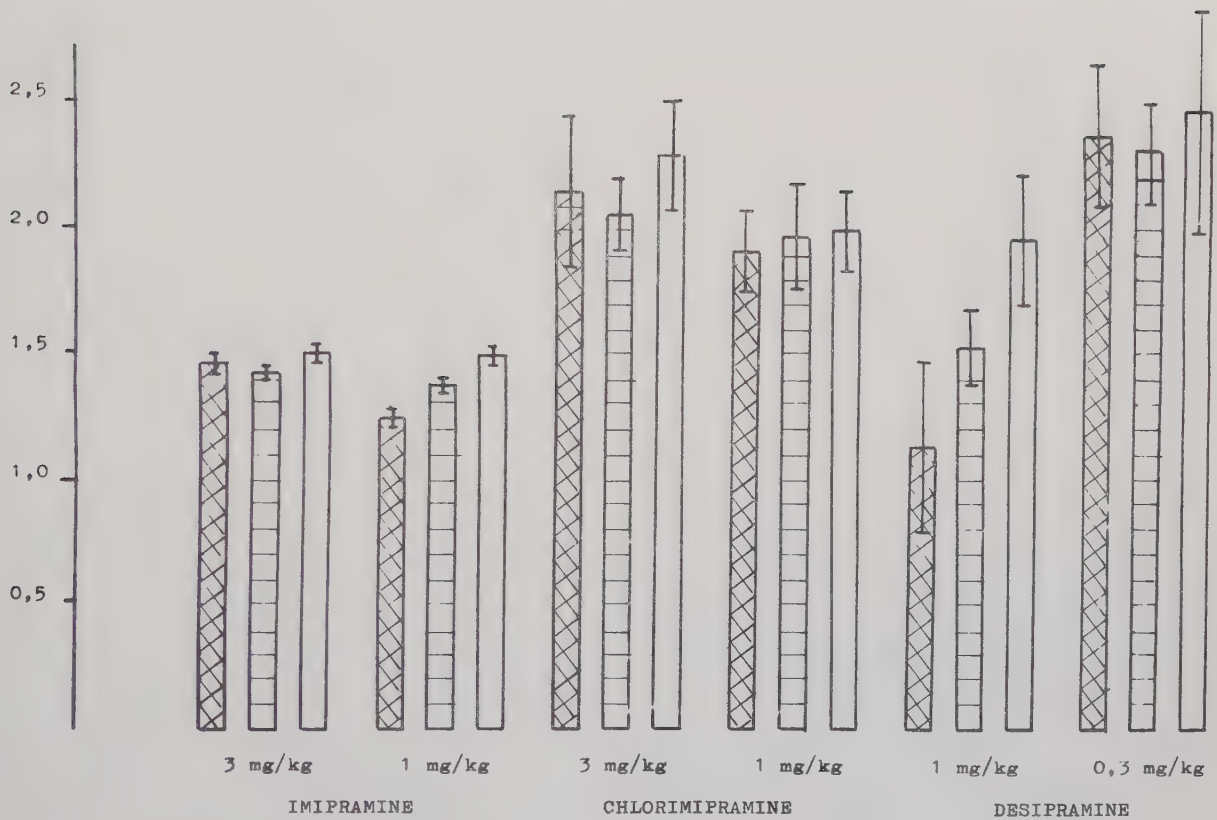


Figure n° 14- Diméthylphénylpipérazinium. Valeur des rapports des effets tensionnels après traitement / avant traitement par un antidépresseur.

-  rapport des effets pour 60 µg/kg de DMPP.
-  rapport des effets pour 80 µg/kg de DMPP.
-  rapport des effets pour 100 µg/kg de DMPP.

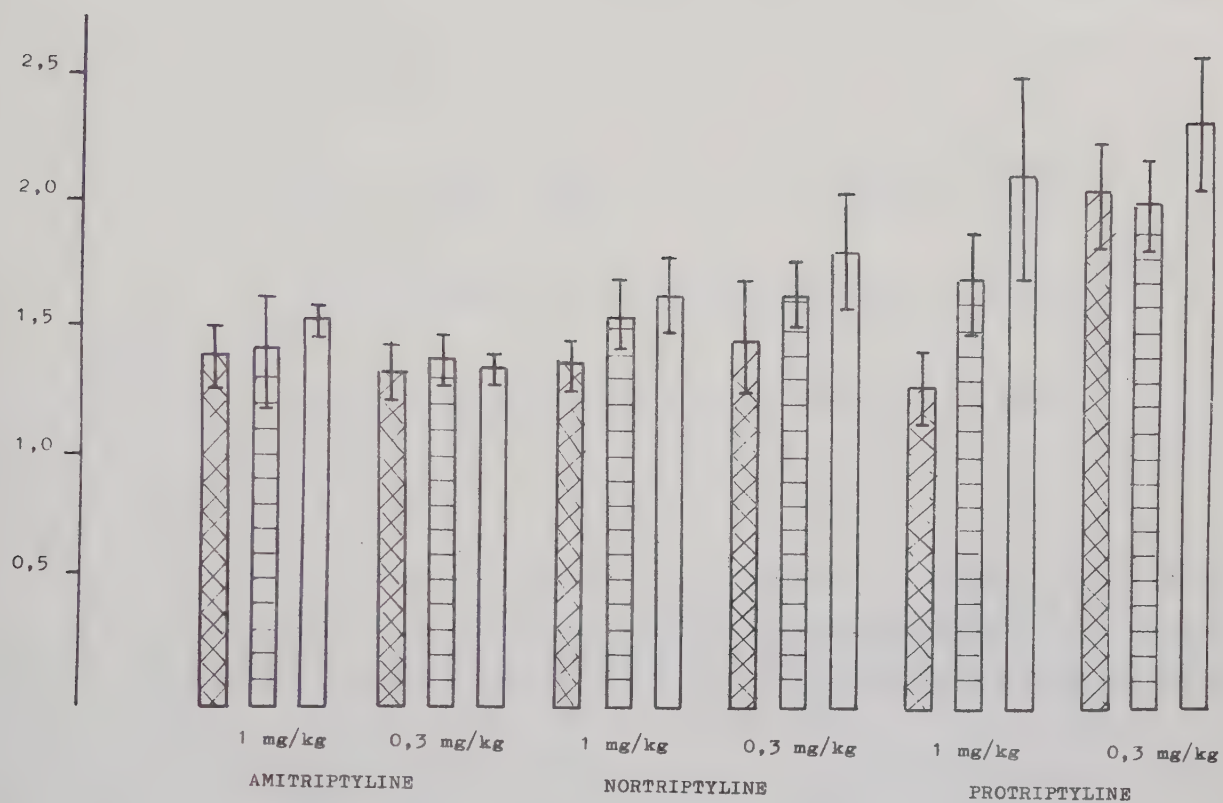


Figure n° 15 - Diméthylphénylpipérazinium. Valeur des rapports des effets tensionnels après traitement / avant traitement par un antidépresseur.

-  rapport des effets pour 60 µg/kg de DMPP.
-  rapport des effets pour 80 µg/kg de DMPP.
-  rapport des effets pour 100 µg/kg de DMPP.

Pour utiliser le rapport des doses à effet constant, il nous aurait fallu administrer, avant traitement, des doses de DMPP supérieures à 100 $\mu\text{g/kg}$, ce que la toxicité du produit ne nous permettait pas. C'est pourquoi, nous avons été contraint de nous adresser aux rapports des effets tensionnels après traitement/avant traitement. Pour ce faire, nous avons calculé pour un groupe de 5 Rats recevant une même dose d'antidépresseur, les 3 rapports suivants :

R_{60} = rapport des effets pour 60 $\mu\text{g/kg}$ de DMPP,

R_{80} = rapport des effets pour 80 $\mu\text{g/kg}$ de DMPP,

R_{100} = rapport des effets pour 100 $\mu\text{g/kg}$ de DMPP.

Les figures N° 14 et N° 15 montrent l'ensemble des valeurs de ces rapports. Pour chaque dose de thymoanaleptiques, les 3 rapports sont comparés entre eux, c'est à dire que nous avons comparés successivement :

R_{60} à R_{80}

R_{60} à R_{100}

et R_{80} à R_{100}

Ces rapports n'ont pas été trouvés significativement différents, ce que laissait prévoir la linéarité de la relation dose-effet, et la potentialisation par changement de pente. C'est pourquoi, pour exprimer la potentialisation, nous avons pu valablement choisir la **moyenne** des rapports R_{60} , R_{80} et R_{100} , soit R_{moyen} , et ceci pour chacun des thymoanaleptiques étudiés (Tableau n° 11).

T A B L E A U n° XI

DMPP : Valeur du R_{moyen}

Substance	Dose en mg/kg	R _{moyen}
Amitriptyline	1,0	1,46 ± 0,08
	0,3	1,36 ± 0,04
Chlorimipramine	3,0	2,18 ± 0,12
	1,0	1,96 ± 0,09
Désipramine	1,0	1,61 ± 0,13
	0,3	2,39 ± 0,16
Imipramine	3,0	1,45 ± 0,06
	1,0	1,37 ± 0,07
Nortriptyline	1,0	1,66 ± 0,08
	0,3	1,76 ± 0,09
Protriptyline	1,0	1,72 ± 0,17
	0,3	2,16 ± 0,12

IV. DISCUSSION

La nature particulière de la sensibilisation observée pour le DMPP tient au fait que les effets hypertenseurs de cette substance varient linéairement en fonction de la dose. Les antidépresseurs tricycliques potentialisent les effets de la noradrénaline exogène en opérant une translation de la droite effet-log de dose, et ceux du DMPP par une augmentation de la pente de la droite effet-dose, mais dans les deux cas, nous pensons qu'il faut y voir la manifestation d'un même phénomène, c'est à dire d'une augmentation de la quantité efficace du médiateur au niveau de l'effecteur.

En effet, qu'il s'agisse de noradrénaline exogène ou de noradrénaline endogène (obtenue par administration de DMPP), postulons qu'une même relation lie la quantité de médiateur au niveau de l'effecteur, à l'effet tensionnel et qu'un inhibiteur des processus de captation à une dose A multiplie par un coefficient m la quantité de noradrénaline efficace.

1). Dans le cas de la noradrénaline exogène, nous avons vu qu'il existe une relation linéaire entre l'effet hypertenseur et le log de la dose, soit :

$$E = K \log d + b$$

E = effet tensionnel

K = coefficient de régression

d = dose administrée

b = ordonnée à l'origine.

Après administration de l'antidépresseur à la dose A, nous avons

$$E = K \log md + b' \quad \text{qui peut s'écrire } E = K \log m + K \log d + b$$

$K \log m$ est une constante pour une dose A donnée. En réunissant les termes constants, nous pouvons donc écrire :

$$b' = K \log m + b \quad \text{et} \quad E = K \log d + b'$$

La potentialisation se traduit donc par une translation puisque le coefficient de régression reste inchangé et que l'ordonnée à l'origine varie.

2). Dans le cas du DMPP, au contraire nous avons vu qu'il existe une relation linéaire entre l'effet hypertenseur et la dose soit :

$$E = K d + b$$

Après action de l'antidépresseur à la dose A nous avons :

$$E = K m d + b ;$$

comme plus haut K et m étant constant, soit $K' = K m$, nous pouvons écrire :

$$E = K' d + b$$

La potentialisation se traduit donc par une augmentation du coefficient de régression mais l'ordonnée à l'origine reste inchangée.

V. CONCLUSION

Les thymoanaleptiques aux doses étudiées potentialisent les effets tensionnels du DMPP ; après potentialisation la relation entre la dose de DMPP et l'effet tensionnel ne diffère pas significativement d'une ligne droite et l'effet sensibilisant se traduit par une augmentation de la pente de la droite action-dose. Les substances qui se sont montrées les plus actives ont été la désipramine à 0,3 mg/kg et la chlorimipramine à 3 mg/kg, tandis que l'amitriptyline à 0,3 mg/kg était la moins active. Il semble qu'aux doses choisies, nous soyons au maximum de la potentialisation car l'augmentation des doses de thymoanaleptiques ne se traduit pas par une augmentation concomitante de l'effet sensibilisant. Pour tenter de trouver une explication à cette particularité, il nous a paru souhaitable d'utiliser à titre de comparaison une autre technique de libération in vivo de noradrénaline endogène, à savoir la stimulation des fibres sympathiques suivant la méthode de GILLESPIE et MUIR (1967).

CHAPITRE IV

POTENTIALISATION DES EFFETS DE LA STIMULATION

DE LA CHAÎNE SYMPATHIQUE

La stimulation des fibres sympathiques entraîne une réponse des organes innervés qui est la conséquence d'une libération de noradrénaline endogène au niveau des terminaisons nerveuses. Les antidépresseurs tricycliques potentialisent d'une façon générale les effets de la stimulation électrique des fibres adrénergiques. Les principales études dans ce domaine ont été conduites :

-- soit in vivo :

- sur la membrane nictitante par stimulation de la chaîne sympathique cervicale (BRODIE et coll., 1961) (SIGG et coll., 1963b) (CAIRNCROSS et coll., 1965).
- sur la pression artérielle par stimulation des nerfs splanchniques (SIGG et coll., 1963 a).

-- soit in vitro :

- sur le canal déférent par stimulation du nerf hypogastrique (CAIRNCROSS, 1965)
- sur la rate par stimulation du nerf splénique (THOENEN et coll., 1964)
- sur le coeur par stimulation du sympathique cardiaque (MATSUO et TODA, 1968).

La méthode de GILLESPIE et MUIR (1967) qui consiste en une stimulation électrique de la chaîne sympathique chez le Rat par l'intermédiaire d'une électrode introduite dans le canal rachidien permet l'observation de réponses hypertensives dues à une libération de noradrénaline endogène. Les thymoanaleptiques tricycliques, en dehors de la désipramine, ont été peu étudiés par cette technique : c'est ainsi que DAY et OWEN (1969) puis GLOVER et Mc CULLOCH (1970) ont observés que la désipramine potentialise les effets de la stimulation pour des doses inférieures à 2 mg/kg. Les doses supérieures amènent une sensibilisation moins importante et JACQUOT et coll. (1970) signalent pour 10 mg/kg une réduction de l'amplitude de la réponse.

Il était intéressant, après l'observation d'un type particulier de potentialisation par changement de pente de la droite action-dose (cas du DMPP) de connaître la nature de la sensibilisation lors d'un autre mode de libération de la noradrénaline endogène. C'est pourquoi nous avons étudié et comparé l'action de six thymoanaleptiques sur les réponses tensionnelles du Rat amyéle suivant la technique de GILLESPIE - MUIR.

I. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

A. Mode opératoire

Des Rats mâles I O P S O F A d'origine Sprague-Dawley d'un poids moyen de 250 g sont anesthésiés au nembutal par voie intrapéritonéale. Ils reçoivent au moment de l'anesthésie par la même voie 1 mg/kg le sulfate d'atropine, puis après section des deux nerfs vagues, un cathéter est introduit dans le bout central d'une carotide, tandis que la seconde est liée. L'animal, mis en respiration artificielle est démyéliné par introduction par l'orbite jusque dans le canal rachidien d'une aiguille en acier inoxydable isolée électriquement sur ses parties appelées à se trouver en regard des régions cervicale et sacrée. Cette aiguille qui sert d'électrode est reliée à un stimulateur et le circuit est fermé par une seconde électrode placée sous la peau d'une des pattes postérieures. Les animaux ainsi préparés reçoivent par voie intraveineuse 1 mg/kg de sulfate d'atropine et 1,5 mg/kg de chlorhydrate de d-tubocurarine. Ces deux substances ont pour but de réduire les effets de la stimulation des motoneurones médullaires et du système parasympathique. La pression carotidienne moyenne est enregistrée à l'aide d'un capteur à inductance variable sur un appareil polygraphique à déroulement de papier.

La stimulation électrique est appliquée durant 15 secondes sous forme d'ondes rectangulaires d'une durée de 1 milliseconde, de fréquence de récurrence de 4 par seconde. Les voltages utilisés varient suivant une progression arithmétique de raison 5 entre 15 et 30 volts. L'intervalle entre deux stimulations n'est jamais inférieur à 3 minutes.

Dans une première phase, dite de préparation, après application de 6 stimulations de 30 volts, les variations tensionnelles de l'animal sont enregistrées en réponse à des stimulations de 15, 20, 25 et 30 volts. Cette première phase n'a pour but que de stabiliser les réponses du sujet.

Dans une deuxième et une troisième phase, séparées par l'administration de l'antidépresseur, les réponses tensionnelles à des stimulations de 15, 20, 25 et 30 volts, constituent la gamme "avant traitement" et la gamme "après traitement", par le thymoanaleptique tricyclique.

B. Justification du protocole expérimental

Les paramètres de la stimulation ont été choisis afin que la bradycardie soit la plus discrète possible : celle-ci apparaît et d'une façon de plus en plus marquée avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation. Elle est constante pour des voltages supérieurs à 30 volts. La stimulation est choisie submaximale afin que ses effets puissent être potentialisés. Enfin, il nous fallait choisir des paramètres tels qu'aucune diminution des réponses n'apparût par répétition des stimulations. Dans les conditions retenues, l'amplitude des réponses va s'amplifiant pour se stabiliser 30 minutes après la première stimulation. C'est pourquoi nous avons cru devoir soumettre chaque animal à une phase de préparation avant la réalisation de la gamme "avant traitement".

La stabilité des réponses a été vérifiée de deux manières distinctes :

1 - nous avons répété après la phase de préparation, six fois la même stimulation (intensité : 30 volts) ; aucune variation significative des réponses tensionnelles n'a été observée chez les cinq animaux utilisés.

2 - un deuxième groupe de cinq animaux a reçu, en lieu et place de l'antidépresseur, du soluté physiologique et a été soumis au même protocole général de stimulation.

Les valeurs obtenues pour la gamme "après traitement" sont comparées à celles de la gamme "avant traitement" : elles ne diffèrent pas significativement au seuil de $P = 0,05$ (analyse de variance par la méthode des blocs casualisés).

II. ETUDE DE LA RELATION ENTRE LA REPOSE TENSIONNELLE ET L'INTENSITE DE LA STIMULATION

Cette étude est dominée par la très grande variabilité des réponses d'un animal à l'autre. L'écart trop faible entre les valeurs extrêmes des voltages utilisés ne nous permet pas d'établir significativement la relation entre l'intensité de la stimulation et l'effet tensionnel. Précisons que nous sommes en effet limité dans l'échelle des voltages utilisables, d'une part vers le bas par le seuil de réponses tensionnelles, et vers les valeurs maximales par l'apparition d'une bradycardie génératrice d'hypotension qui n'est vraisemblablement que la conséquence d'une arythmie, par effet direct du courant électrique. Cependant si nous regroupons l'ensemble des résultats obtenus chez 60 animaux, c'est entre une progression arithmétique des voltages et une progression arithmétique des effets que nous obtenons le coefficient de corrélation le plus élevé.

La figure N° 16 présente l'évolution de la réponse en fonction de l'intensité de la stimulation ; la courbe est obtenue en joignant les moyennes des points expérimentaux, chaque moyenne étant assortie de son écart-type.

III. ACTION DES THYMOANALEPTIQUES SUR LES EFFETS DE LA STIMULATION SUIVANT

GILLESPIE - MUIR

L'antidépresseur est administré à volume constant (0,20 ml) à faible vitesse (1 à 4 minutes). Pour chaque dose d'antidépresseur étudié, nous avons utilisé 5 animaux. L'analyse des résultats a été conduite de la façon suivante : dans un premier temps, nous avons cherché à connaître l'efficacité potentialisatrice du traitement par le thymoanaleptique, puis nous avons étudié la relation entre l'intensité de la stimulation et l'effet tensionnel après traitement ; enfin, nous avons comparé entre elles, les substances utilisées.

A. Efficacité potentialisatrice

Nous avons mis à profit le mode d'analyse préconisé par LISON (1968) sous le nom de blocs casualisés : en effet, un même individu est l'objet de deux mesures et les variations individuelles sont le plus souvent supérieures aux variations dues au traitement. Le tableau N° 12 donne la valeur des coefficients " F " de FISCHER calculés pour chaque voltage et pour chaque dose d'antidépresseurs

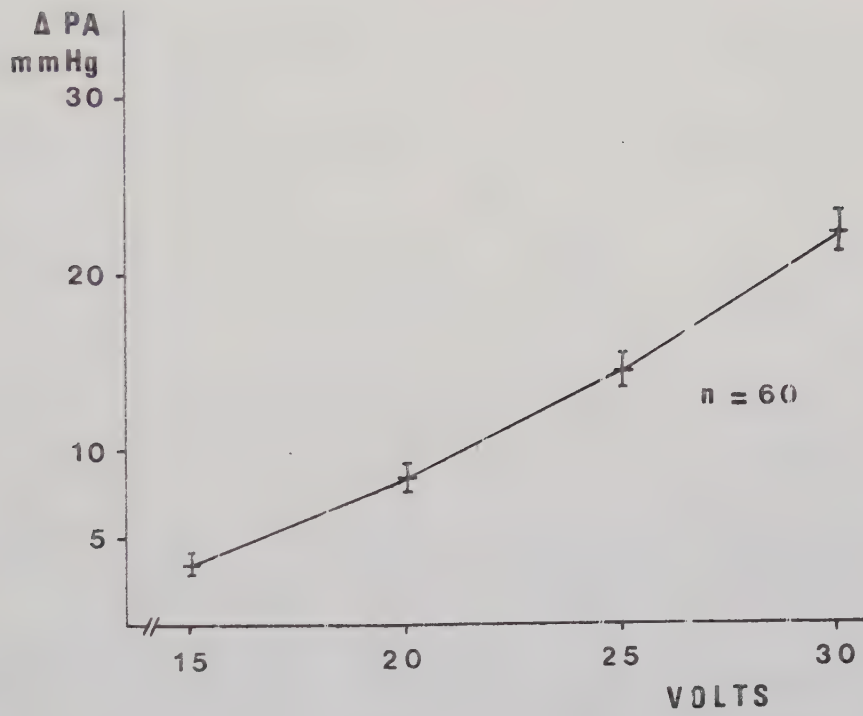


Figure n° 16 - Stimulation de la chaîne sympathique : réponse tensionnelle en fonction du voltage.

T A B L E A U n° XII

METHODE DE GILLESPIE-MUIR ; COMPARAISON DES REPONSES TENSIONNELLES AVANT ET APRES TRAITEMENT. VALEUR DES F EXPERIMENTAUX PAR LA METHODE DES BLOCS CASUALISES.

Substance	dose mg/kg	15 volts	20 volts	25 volts	30 volts
Amitryptiline	1,0	8,72*	9,87*	10,24*	6,29
	0,3	4,19	7,51	15,78*	12,57*
Chlorimipramine	3,0	7,36	32,47**	37,79**	35,85**
	1,0	5,84	5,29	6,20	9,34*
Désipramine	1,0	5,01	30,58**	29,05**	21,22**
	0,3	8,40*	20,24*	38,87**	108,09**
Imipramine	1,0	25,13**	112,06**	55,22**	30,60**
	0,3	3,94	6,99	9,36*	16,96*
Nortriptyline	1,0	3,97	52,50**	134,75**	78,29**
	0,3	8,42*	7,46	12,65*	15,26*
Protriptyline	1,0	26,44**	88,54**	93,22**	92,40**
	0,3	14,96*	22,83**	45,74**	35,19**

* Difference significative pour le seuil de $P=0,05$.

** Difference significative pour le seuil de $P=0,01$.

Ce coefficient doit dépasser 7,71 pour le seuil de probabilité de 5 pour 100 (différence significative) ou 21,20 pour le seuil de probabilité de 1 pour 100 (différence hautement significative). La réponse à 15 volts est rarement augmentée d'une façon significative ; par contre d'une façon générale le traitement devient hautement significatif avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation. Dans ces conditions, aux doses utilisées, les substances étudiées, en dehors de l'amitriptyline, potentialisent les effets de la stimulation d'une façon significative. Les figures N° 17, N° 18 et N° 19 résument l'ensemble des résultats.

B. Relation intensité/effet "après traitement".

L'étude de cette relation a été conduite pour des doses d'antidépresseurs qui ont entraîné une potentialisation hautement significative, c'est à dire la protriptyline à 0,3 mg/kg et à 1 mg/kg, la désipramine à 0,3 mg/kg et à 1 mg/kg, la nortriptyline à 1 mg/kg et la chlorimipramine à 3 mg/kg. C'est entre 20 et 30 volts que nous obtenons le coefficient de corrélation le plus élevé entre l'intensité de la stimulation et l'effet tensionnel. Si nous comparons les pentes des droites de régression entre 20 et 30 volts avant traitement et après traitement, pour chaque dose d'antidépresseur, les pentes après traitement sont significativement plus importantes. Nous assistons donc à une potentialisation dont l'expression est analogue à celle qui est observée pour le DMPP.

C. Comparaison des thymoanaleptiques

Nous avons calculé à cette fin, pour chaque dose d'antidépresseur étudiée, le pourcentage d'augmentation des réponses tensionnelles pour des stimulations de 20, 25 et 30 volts. Les figures N° 20 et N° 21 résument l'ensemble de nos résultats. Si nous comparons les antidépresseurs en considérant le pourcentage d'augmentation des réponses pour une stimulation de 25 volts (voltage pour lequel les hypertensions sont les plus importantes, tandis que l'interférence de la bradycardie apparaît encore négligeable), nous trouvons, classées par ordre d'activité décroissante, la nortriptyline à 1 mg/kg, la protriptyline à 1 mg/kg, la désipramine à 1 mg/kg, la chlorimipramine à 3 mg/kg, la désipramine à 0,3 mg/kg, l'amitriptyline à 0,3 mg/kg, l'imipramine à 1 mg/kg, la protriptyline à 0,3 mg/kg, l'imipramine à 0,3 mg/kg, l'amitriptyline à 1 mg/kg, la chlorimipramine à 1 mg/kg et la nortriptyline à 0,3 mg/kg.

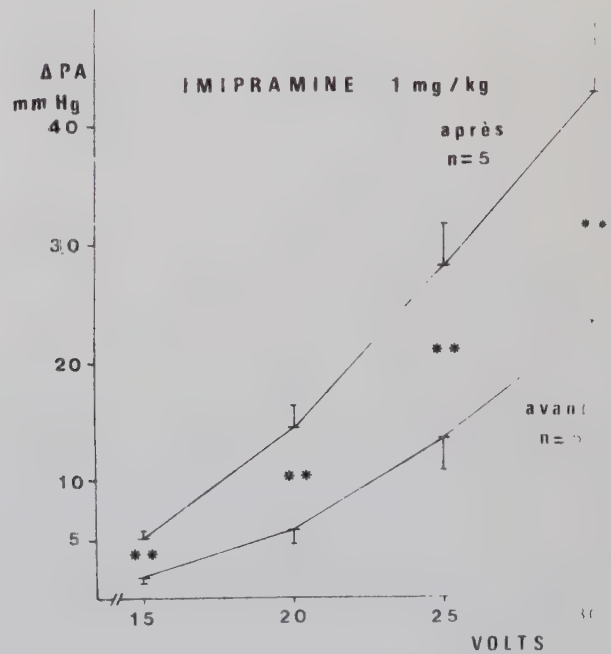
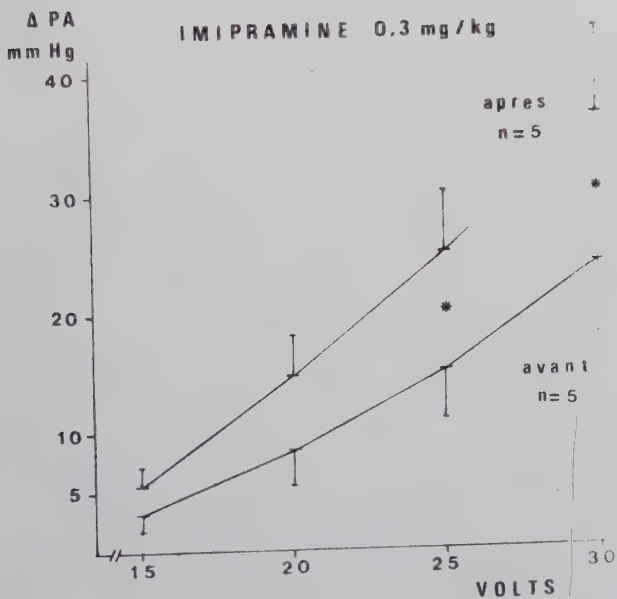
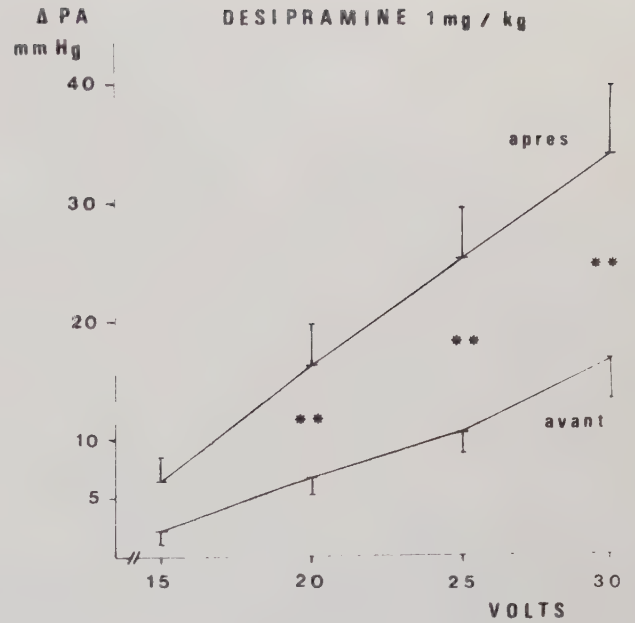
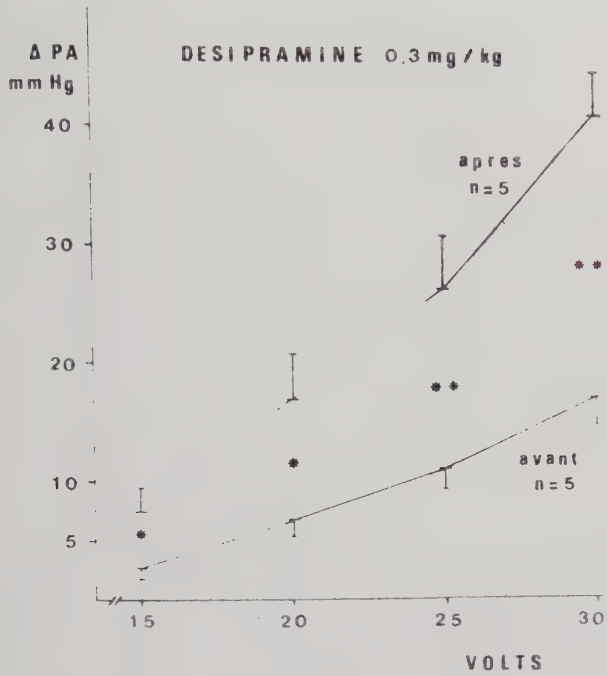


Figure n° 17 - Stimulation de la chaîne sympathique:
effet de la désipramine et de l'imipramine.

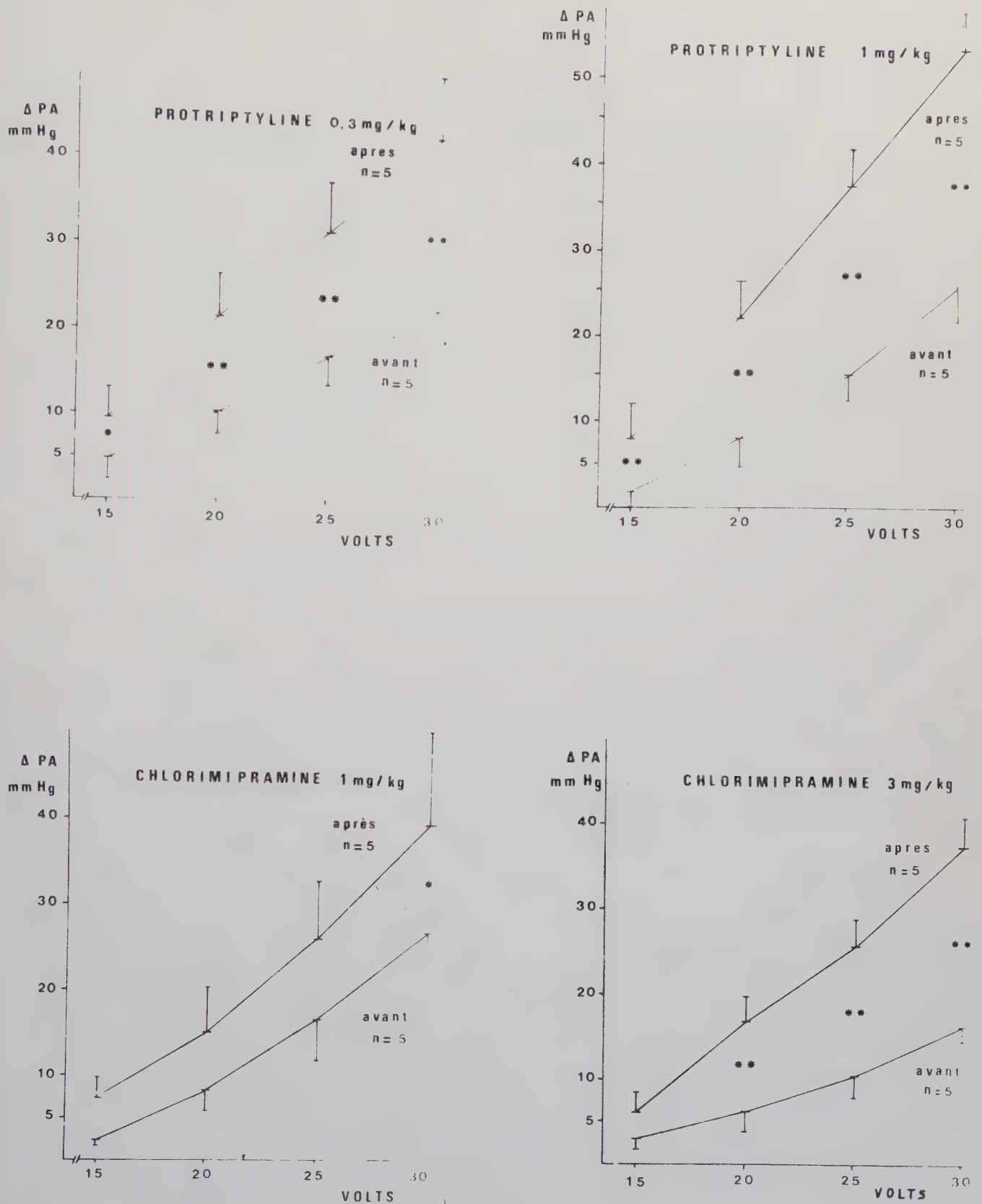


Figure n° 18 - Stimulation de la chaîne sympathique:
effet de la protriptyline et de la chlorimipramine.

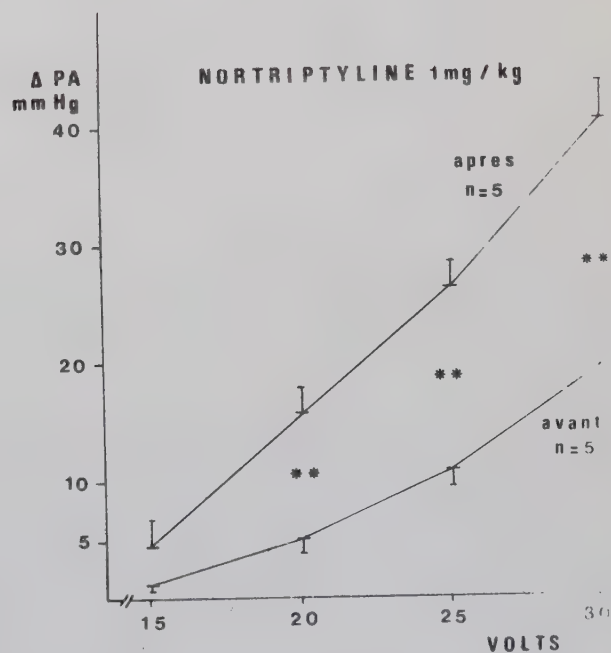
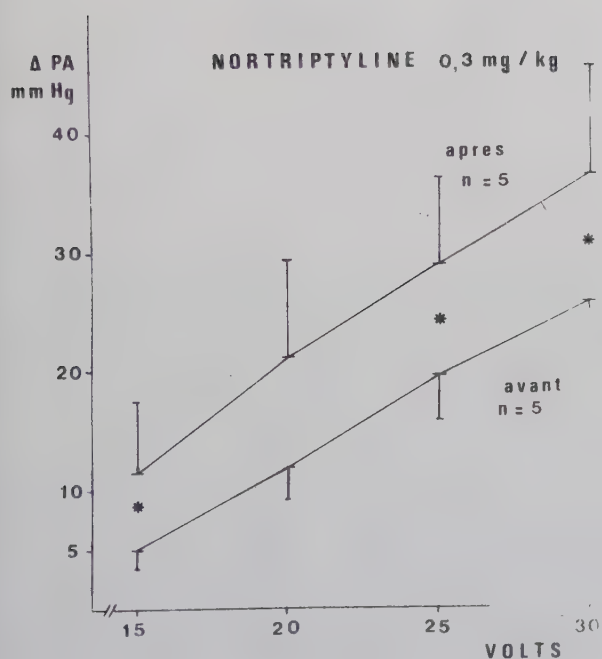
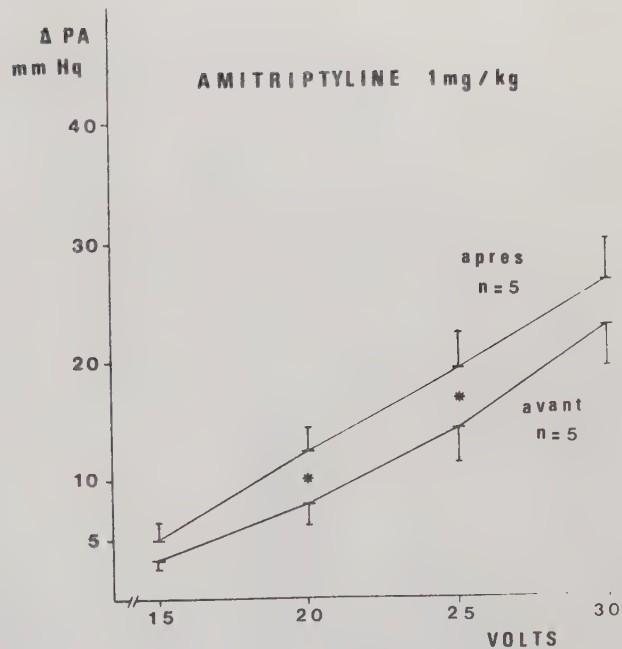
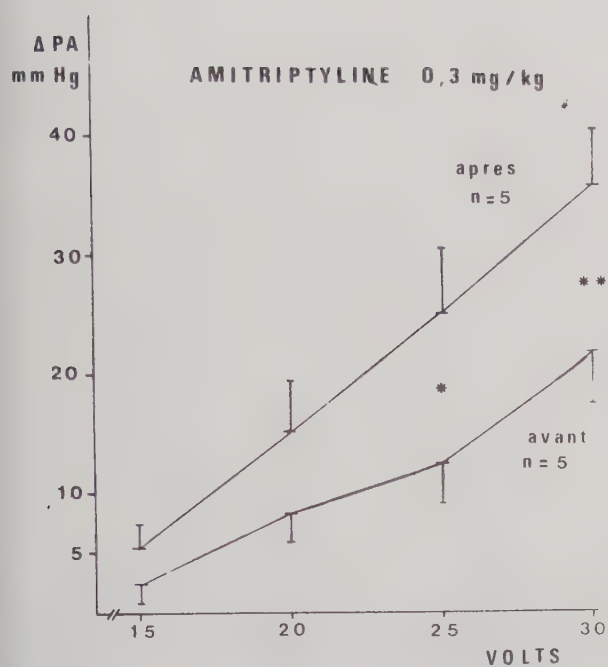


Figure n° 19 - Stimulation de la chaîne sympathique:
effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline.

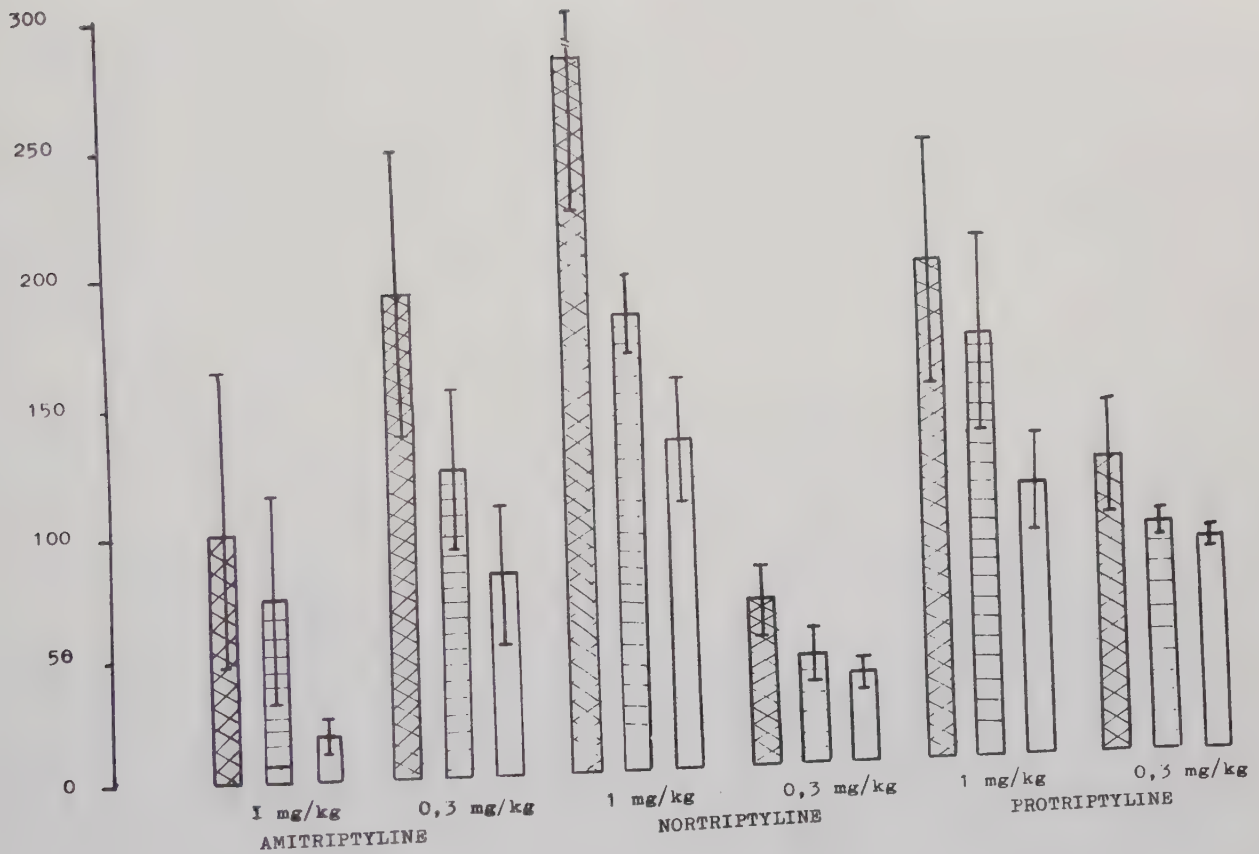


Figure 20- Stimulation de la chaîne sympathique. Pourcentage d'augmentation des réponses tensionnelles après traitement par un antidépresseur.

-  amplitude de la stimulation : 20 volts.
-  amplitude de la stimulation : 25 volts.
-  amplitude de la stimulation : 30 volts.

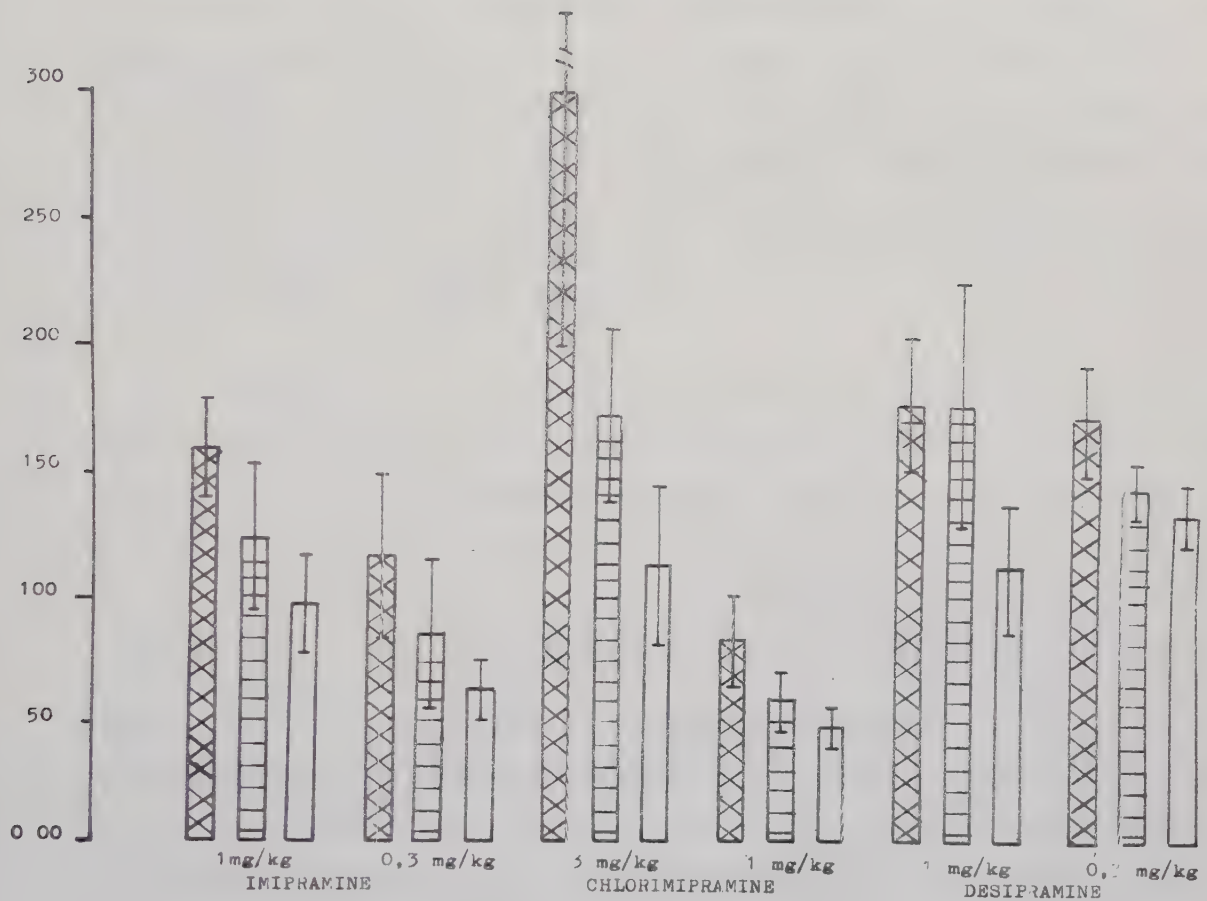


Figure 21 - Stimulation de la chaîne sympathique. Pourcentage d'augmentation des réponses tensionnelles après traitement par un antidépresseur.



amplitude de la stimulation : 20 volts.



amplitude de la stimulation : 25 volts.



amplitude de la stimulation : 30 volts.

IV. DISCUSSION

Nos résultats obtenus par la méthode de GILLESPIE et MUIR confirment ceux de SIGG et coll. (1963) sur la membrane nictitante : les antidépresseurs tricycliques potentialisent les effets de la stimulation électrique des fibres adrénergiques. Aux doses utilisées, l'augmentation de la quantité de thymoanaleptique administré se traduit par une augmentation concomitante de l'effet sensibilisant à la différence de ce que nous observons avec le DMPP, ainsi que le montre le tableau N° 13 où nous comparons, pour des réponses tensionnelles d'amplitudes égales avant traitement, la potentialisation des effets qui résultent soit de la stimulation de la chaîne sympathique (25 volts), soit de l'administration du DMPP (80 µg/kg).

Sans que soit remis en cause le lieu ganglionnaire de l'action excitatrice du DMPP, la discordance observée entre les résultats fournis par ces deux modes de libération de noradrénaline peut s'expliquer par la complexité du mécanisme d'action du DMPP, pour lequel on a décrit des effets de nature adrénergique sur des préparations dépourvues de ganglion sympathique (revue dans MUSCHOLL, 1970). Des arguments tant biochimiques que pharmacologiques tendent à montrer que le DMPP est capable de libérer de la noradrénaline à partir des terminaisons post-ganglionnaires sympathiques (LINDMAR et coll., 1968) (BRUS et JACOBOWITZ, 1970). Suivant l'espèce et l'organe, le DMPP libère le médiateur soit par suite d'une dépolarisation de la fibre post-ganglionnaire, soit par une action analogue à celle de la tyramine ("action tyramine like"). Alors que l'action cardiostimulante du DMPP est inhibée par l'hexaméthonium (action nicotinique) sur le coeur de Lapin, il n'en est rien sur l'oreillette isolée du Rat ou de Cobaye (LINDMAR et MUSCHOLL, 1961). De plus, sur ce dernier type de préparation BHAGAT (1966) montre qu'un inhibiteur des phénomènes de captation, la cocaïne, bloque les actions inotrope et chronotrope positives du DMPP. Il est donc possible d'admettre, dans notre cas, que les réponses tensionnelles observées après administration de DMPP résultent d'une part de l'action nicotinique de cette substance, dont les effets seront potentialisés par les antidépresseurs et d'autre part d'une action "tyramine like" qui sera inhibée par les mêmes antidépresseurs.

Quoiqu'il en soit les thymoanaleptiques tricycliques potentialisent les effets tensionnels de la noradrénaline endogène, que celle-ci résulte de la stimulation de la chaîne sympathique ou de l'administration du DMPP. Cette potentialisation se traduit par une augmentation de la pente de la droite effet/stimulus, mais comme nous l'avons montré dans le chapitre III, cette sensibilisation d'un type particulier peut s'expliquer par la simple augmentation de la

quantité efficace du médiateur au niveau de l'effecteur jointe au caractère linéaire de la relation effet/stimulus.

T A B L E A U n° XIII

POTENTIALISATION DES EFFETS TENSIONNELS DU DMP ET DES REPONSES
A LA STIMULATION DU SYSTEME SYMPATHIQUE

Substance	Dose mg/kg	Stimulation du système sympathique (25 volts) (1)	D M P P 80 ug/kg (2)
Amitriptyline	0,3	$2,21 \pm 0,32^{**}$	n.s.
	1,0	$1,63 \pm 0,44^{*}$	$1,43 \pm 0,21^{*}$
Chlorimipramine	1,0	$1,56 \pm 0,11^{**}$	$1,97 \pm 0,20^{**}$
	3,0	$2,71 \pm 0,35^{**}$	$2,06 \pm 0,16^{**}$
Désipramine	0,3	$2,42 \pm 0,10^{**}$	$2,32 \pm 0,21^{**}$
	1,0	$2,75 \pm 0,49^{**}$	$1,54 \pm 0,15^{**}$
Imipramine	0,3	$1,82 \pm 0,29^{**}$	$1,37 \pm 0,13^{*}$
	1,0	$2,25 \pm 0,27^{**}$	$1,41 \pm 0,17^{*}$
Nortriptyline	0,3	$1,43 \pm 0,12^{**}$	$1,66 \pm 0,16^{**}$
	1,0	$2,48 \pm 0,16^{**}$	$1,57 \pm 0,15^{**}$
Protriptyline	0,3	$1,92 \pm 0,06^{**}$	$2,04 \pm 0,17^{**}$
	1,0	$2,35 \pm 0,19^{**}$	$1,73 \pm 0,20^{**}$

(1) Rapport des effets pour une même stimulation après et avant traitement

(2) Rapport des effets pour une même dose après et avant traitement.

n.s. non significatif

* Rapport significatif au seuil de $P = 0,05$

** Rapport significatif au seuil de $P = 0,01$

DEUXIEME PARTIE

=====

APPLICATIONS METHODOLOGIQUES DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

=====

A LA REVELATION DE MECANISMES ADRENERGIQUES

=====

CHAPITRE V

POTENTIALISATION PAR LA DESIPRAMINE DE LA SENSIBILISATION

ADRENERGIQUE PAR LE PYROGALLOL

Le catabolisme des catécholamines par désamination oxydative est connu depuis les travaux de BLASCHKO et coll. (1937), mais ce n'est que vingt ans plus tard que le même auteur (1957) suggéra, pour les amines biogènes, l'existence d'autres voies cataboliques. A la même époque, ARMSTRONG et coll., (1957) découvrirent, en effet, qu'un des principaux métabolites urinaires de l'adrénaline était un produit O-méthylé, qui fut identifié à l'acide vanillyl-mandélique (VMA).

A la suite de cette découverte et envisageant diverses voies possibles pour la dégradation métabolique des catécholamines, AXELROD (1957), puis PELLERIN et D'IORIO (1958) montrent que la fraction soluble de foie de rat est capable, en présence d'un donneur de groupement méthyle, de transformer l'adrénaline et différents autres catéchols en dérivés O-méthylés. L'enzyme responsable de cette O-méthylation, la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), isolée par AXELROD et TOMCHICK en 1958, et étudiée in vivo par KOPIN et coll. en 1961, a été obtenue à un très haut degré de pureté par ASSICOT et BOHUON (1970) ; cette enzyme en présence de certains cations métalliques bivalents, catalyse le transfert du groupement méthyle "actif" de la S-adénosyl-méthionine sur une des fonctions phénol du noyau catéchol.

Indépendamment, AXELROD et LAROCHE (1959) et BACQ et coll. (1959), rapportent que le pyrogallol est un inhibiteur compétitif de la COMT. Depuis, de nombreux composés ont été étudiés pour leur pouvoir inhibiteur in vitro et in vivo sur cette enzyme. On peut les classer en deux catégories :

1° Les composés qui diminuent la méthylation enzymatique des catécholamines et qui, se comportant comme des substrats, pouvaient être présumés agir par compétition : outre les ortho-diphénols, catéchol et catéchol méta-substitués, la COMT accepte comme substrat un certain nombre de triphénols, pyrogallol et dérivés, ainsi que de nombreux composés phénoliques de structure plus complexe, mais possédant tous un noyau catéchol ou pyrogallol (ROSS et HALJASMAA, 1964) (BURBA et MURNAGHAN, 1965) (ABBS et coll., 1967).

Si on pouvait penser, à priori, que le pouvoir inhibiteur de ces composés était dû à leur activité comme substrat, on a constaté, en fait, que dans de nombreux cas, il n'y a pas de parallélisme entre ces deux propriétés (ANDERSON et D'IORIO, 1968).

2° Les composés, qui ne sont pas méthylés par la catéchol-O-méthyltransférase et qui, néanmoins bloquent spécifiquement l'enzyme : c'est ainsi que BELLEAU et BURBA (1961, 1963) ont décrit avec les dérivés de la tropolone une nouvelle classe d'inhibiteurs qui agiraient par formation d'un complexe avec l'enzyme en se fixant sur les sites actifs normalement occupés par le substrat.

Signalée par BACQ (1936), l'action sensibilisante du pyrogallol est maintenant classiquement interprétée comme la conséquence de son activité inhibitrice de la COMT. Remarquons toutefois que l'utilisation d'inhibiteurs de la COMT (I COMT) ne se traduit par une potentialisation des effets des catécholamines exogènes et endogènes, que pour des doses déjà importantes d'inhibiteurs et même dans ces conditions, cette potentialisation reste discrète (WYLIE et coll., 1960) (RYALL, 1961) (CROUT, 1961) (IZQUIERDO et KAUMANN, 1963). La principale raison invoquée pour expliquer l'absence d'une notable potentialisation par les I COMT est que la captation dans les terminaisons nerveuses postganglionnaires domine largement l'inactivation enzymatique en tant que processus responsable de la cessation des effets de la noradrénaline (KAUMANN, 1970). Cette conception s'appuie en particulier sur les résultats de IVERSEN et coll., 1966, qui montrent également que dans la mesure où les phénomènes de captation sont perturbés soit par dénervation ou par immuno-sympathectomie l'O-méthylation devient plus importante.

L'hypothèse que si l'on parvenait à s'opposer aux phénomènes de captation des catécholamines, la quantité de substrat offerte à la COMT s'en verrait accrue et qu'il serait ainsi possible de caractériser d'une façon pharmacologique une activité anti-COMT, a été le point de départ de la deuxième partie de ce travail.

I. PRESSION ARTERIELLE DU RAT AMYELE

Nous avons utilisé des rats mâles I O F S O F A d'origine Sprague-Dawley, d'un poids moyen de 250 g, préparés selon les techniques décrites précédemment. Le pyrogallol (1), mis en solution dans du sérum physiologique juste avant son administration, est infusé par voie veineuse en 2 minutes, sous un volume constant de 0,2 ml.

A. Noradrénaline exogène

Après vérification de la sensibilité de l'animal à la noradrénaline aux doses de 0,1 et 0,3 $\mu\text{g/kg}$, les réponses à une dose de noradrénaline de 0,1 $\mu\text{g/kg}$ sont comparées; avant et après administration de pyrogallol, chez des animaux témoins et chez des animaux ayant reçu un thymoanaleptique; chacune des doses de pyrogallol est étudiée sur un groupe de 5 rats.

1) Action du pyrogallol

Pour apprécier l'effet du pyrogallol, nous avons comparé par la méthode des séries appariées les réponses à la noradrénaline (0,1 $\mu\text{g/kg}$) avant et après administration de pyrogallol. Jusqu'à la dose de 25 mg/kg, il n'apparaît aucune modification significative; par contre l'effet d'une administration d'une dose de 50 mg/kg, entraîne une potentialisation (2) significative des effets de la noradrénaline au seuil de $P = 0,01$ (Tableau N° 14).

2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine

Les animaux reçoivent de la désipramine (0,3 mg/kg) par voie intraveineuse et, dans la période de temps où l'action sensibilisante de la désipramine a été reconnue comme stable (Chapitre I), l'effet d'une dose de noradrénaline (0,1 $\mu\text{g/kg}$) est comparé avant et après administration de pyrogallol, par la méthode des séries appariées. Nous n'avons observé après 25 mg/kg de pyrogallol, aucune différence significative dans les réponses; en revanche, après 50 mg/kg, nous notons une potentialisation des effets qui est significative au seuil de $P = 0,001$ (Tableau N° 14).

(1) Pyrogallol pur : Prolabo

(2) Nous appellerons potentialisation due au pyrogallol la différence des amplitudes des réponses (à la noradrénaline dans le cas présent) après et avant infusion de pyrogallol.

T A B L E A U n° XIV
=====

AMPLITUDE DES REPONSES TENSIONNELLES A LA NORADRENALINE (0,1 µg/kg)

AVANT ET APRES ADMINISTRATION DE PYROGALLOL

Traitement des animaux	Dose de pyrogallol	Réponse hypertensive (mm Hg)		Δ
		avant pyrogallol	après pyrogallol	
—	25 mg/kg	22,3 $\pm$ 1,7	24,2 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 1,0 ns
	50 mg/kg	19,8 $\pm$ 1,3	25,2 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 0,9**
Désipramine 0,3 mg/kg	25 mg/kg	31,4 $\pm$ 3,5	35,2 $\pm$ 2,3	3,8 $\pm$ 1,7 ns
	50 mg/kg	32,6 $\pm$ 3,4	48,8 $\pm$ 4,5	16,1 $\pm$ 1,7***
Imipramine 1 mg/kg	50 mg/kg	34,7 $\pm$ 3,2	47,5 $\pm$ 3,6	12,7 $\pm$ 2,4**

Δ = Différence des hauteurs d'hypertension après et avant pyrogallol : potentialisation.

ns = Différence non significative .

** = Différence significative au seuil de P = 0,01 .

*** = Différence significative au seuil de P = 0,001 .

Pour vérifier notre hypothèse, à savoir que le prétraitement par la désipramine devrait augmenter la potentialisation due au pyrogallol, nous avons comparé les effets du pyrogallol chez les animaux témoins et chez les animaux ayant reçu de la désipramine.

Alors que chez les témoins, la potentialisation due au pyrogallol à la dose de 50 mg/kg est de $5,4 \pm 0,9$ mm Hg, chez les animaux traités par la désipramine elle est de $16,1 \pm 1,7$ mm Hg, et la différence est hautement significative ($P = 0,01$).

3) Action du pyrogallol après traitement par l'imipramine

Le traitement par l'imipramine à la dose de 1 mg/kg entraîne une potentialisation hautement significative ($P = 0,01$) des effets du pyrogallol (50 mg/kg) vis à vis des réponses à la noradrénaline (Tableau N° 14).

Si nous comparons la potentialisation du pyrogallol à la dose de 50 mg/kg chez des animaux témoins ($5,4 \pm 0,9$ mm Hg) et chez les animaux traités par l'imipramine ($12,7 \pm 2,4$ mm Hg) elle est significativement ($P = 0,01$) plus importante chez les rats ayant reçu ce thymoanaleptique.

B. Stimulation de la chaîne sympathique

Après une première phase dite de stabilisation des réponses et après avoir vérifié la sensibilité de l'animal (Cf. chapitre IV), les réponses à une stimulation de 25 volts, sont comparées avant et après administration de pyrogallol chez des animaux témoins et chez des animaux ayant reçu un thymoanaleptique; chacune des doses de pyrogallol est étudiée sur un groupe de 5 rats.

1) Action du pyrogallol

Pour apprécier l'effet du pyrogallol, nous avons comparé par la méthode des séries appariées les réponses à une stimulation de 25 volts avant et après administration de pyrogallol.

Dans le Tableau N° 15 sont portés les résultats obtenus pour des doses de 25 et 50 mg/kg. A ces doses l'inhibiteur de la COMT poten-

T A B L E A U n° XV

AMPLITUDE DES REPONSES TENSIONNELLES POUR UNE STIMULATION DE 25 VOLTS
AVANT ET APRES ADMINISTRATION DE PYROGALLOL

Traitement des animaux	dose de pyrogallol	Réponses hypertensives (ma Hg)		Δ
		avant pyrogallol	après pyrogallol	
—	25 mg/kg	$34,0 \pm 5,8$	$39,8 \pm 5,3$	$5,8 \pm 1,1^{**}$
	50 mg/kg	$25,0 \pm 3,3$	$32,6 \pm 5,3$	$7,6 \pm 2,4^*$
Désipramine 0,3 mg/kg	25 mg/kg	$41,8 \pm 4,5$	$54,8 \pm 5,2$	$13,0 \pm 1,4^{***}$
	50 mg/kg	$37,4 \pm 2,5$	$52,6 \pm 2,7$	$15,2 \pm 1,5^{***}$
Imipramine 1 mg/kg	25 mg/kg	$47,4 \pm 2,3$	$65,2 \pm 3,8$	$17,8 \pm 2,5^{**}$

Δ = Différence des hauteurs d'hypertension avant et après pyrogallol = potentia-
lisation .

* = Différence significative au seuil de $P = 0,05$.

** = Différence significative au seuil de $P = 0,01$.

*** = Différence significative au seuil de $P = 0,001$.

tialise l'effet de la stimulation d'une façon significative ; cependant l'effet de 50 mg/kg n'est pas significativement supérieur à l'effet de 25 mg/kg.

2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine

Les animaux reçoivent de la désipramine à 0,3 mg/kg, par voie intraveineuse et dans la période de temps où l'action sensibilisante de la désipramine a été reconnue comme stable (Chapitre I), l'effet d'une stimulation à 25 volts est comparé avant et après administration de pyrogallol ; que ce soit après une dose de 25 ou de 50 mg/kg, nous observons une potentialisation significative des effets de la stimulation (Tableau N° 15). Si nous comparons les effets du pyrogallol chez les animaux témoins et chez les animaux traités, la potentialisation due au pyrogallol à la dose de 25 mg/kg est respectivement de $5,8 \pm 1,1$ mm Hg et de $13,0 \pm 1,4$ mm Hg ; à la dose de 50 mg/kg elle est respectivement de $7,6 \pm 2,4$ mm Hg et de $15,2 \pm 1,4$ mm Hg. La potentialisation engendrée par l'inhibiteur de la COMT est significativement ($P = 0,01$) plus importante chez des animaux ayant reçu le thymoanaleptique.

3) Action du pyrogallol après traitement par l'imipramine

Chez des rats traités par l'imipramine à une dose de 1 mg/kg, le pyrogallol (25 mg/kg) potentialise d'une façon hautement significative la réponse à une stimulation de 25 volts de la chaîne sympathique (Tableau N° 15). Cette potentialisation ($17,8 \pm 2,5$ mm Hg) est significativement plus importante ($P = 0,01$) que celle qui a été observée chez les animaux témoins ($5,8 \pm 1,1$ mm Hg).

C. Diméthylphénylpipérazinium

Nous avons vu dans le Chapitre III que cet excitoanglionnaire produit une réponse hypertensive attribuable à une libération de noradrénaline endogène. Le protocole expérimental suivi est analogue à celui qui a déjà été décrit et les réponses à l'administration de DMPP à la dose de 80 µg/kg sont comparées avant et après infusion intraveineuse de pyrogallol chez des animaux témoins et chez des animaux ayant reçu de la désipramine. L'effet de chacune des doses de pyrogallol est étudié sur un groupe de 5 rats.

1) Action du pyrogallol

Si nous comparons par la méthode des séries appariées les réponses à l'administration de DMPP à la dose de 80 µg/kg avant et après

T A B L E A U n° XVI

AMPLITUDE DES REPONSES TENSIONNELLES AU DMPI (80 µg/kg) AVANT ET APRES
ADMINISTRATION DE PYROGALLOL

Traitement des animaux	Dose de pyrogallol	Réponses hypertensives (mm Hg)		Δ
		avant pyrogallol	après pyrogallol	
-	25 mg/kg	17,8 $\pm$ 3,8	21,6 $\pm$ 3,0	3,8 $\pm$ 1,1*
-	50 mg/kg	25,8 $\pm$ 4,4	33,0 $\pm$ 5,4	7,2 $\pm$ 1,5**
Désipramine 0,3 mg/kg	25 mg/kg	48,0 $\pm$ 12,5	60,8 $\pm$ 16,2	12,8 $\pm$ 4,1*
	50 mg/kg	36,4 $\pm$ 6,0	44,6 $\pm$ 7,9	8,2 $\pm$ 2,0*

Δ = Différence des hauteurs d'hypertension après et avant pyrogallol =
potentialisation .

* = Différence significative au seuil de $P = 0,05$.

** = Différence significative au seuil de $P = 0,01$.

25 ou 50 mg/kg de pyrogallol, il ressort du Tableau N° 16 que l'inhibiteur de la COMT potentialise les effets du DMPP d'une façon significative ; cependant l'effet de 50 mg/kg de pyrogallol n'est pas significativement supérieur à l'effet de 25 mg/kg.

2) Action du pyrogallol après traitement par la désipramine

Dans la période de temps où l'effet sensibilisant de la désipramine a été reconnu comme stable, l'effet du DMPP à la dose de 80 µg/kg est potentialisé significativement par le pyrogallol tant à 25 mg/kg qu'à 50 mg/kg (Tableau N° 16) ; cependant la potentialisation due au pyrogallol observée chez les animaux traités par désipramine n'est pas significativement différente de celle qui a été observée chez les rats témoins.

D. Discussion - Conclusion

Chez le Rat amyélé, le pyrogallol potentialise les effets hypertenseurs qui résultent de l'injection de noradrénaline ou de la stimulation de la chaîne sympathique. Cette potentialisation est significativement plus importante si les animaux ont reçu au préalable de la désipramine ou de l'imipramine. Nous avons vérifié que dans ces mêmes conditions, l'administration de deux inhibiteurs de la MAO (tranylcypromine à 5 mg/kg ou iproniazide à 50 mg/kg) n'entraînaient aucune modification de l'action tensionnelle de la noradrénaline exogène ou endogène. Dans le cas du DMPP si le pyrogallol potentialise effectivement les effets tensionnels de cet excitoganglionnaire, nous n'observons aucune augmentation de cette potentialisation par un traitement préalable des animaux par la désipramine. Comme nous l'avons signalé au Chapitre IV, il est possible de rapporter cette discordance au mécanisme d'action complexe du DMPP.

L'hypothèse que nous avons formulée, à savoir que l'inhibition de la captation des catécholamines devait augmenter l'action sensibilisante du pyrogallol, s'étant vérifiée chez le Rat amyélé, nous avons été conduit à étudier sur un autre type de préparation, la membrane nictitante du Chat, l'effet inhibiteur de la COMT en présence de désipramine.

II. MEMBRANE NICTITANTE DU CHAT

A. Matériel et Méthodes

Nous avons utilisé indifféremment des Chats de l'un ou l'autre sexe, d'un poids compris entre 1,700 et 2,500 Kg, anesthésiés au chloralose

(85 mg/kg) par voie intra-péritonéale dont la pression artérielle carotidienne et le myogramme de la membrane nictitante ont été enregistrés par les méthodes classiques. La membrane nictitante était soumise à une tension de 8 g considérée comme optimale (WESTFALL et coll., 1969). La chaîne sympathique cervicale a été soumise à une stimulation électrique dont les paramètres furent réglés pour obtenir une contraction(*) supralimininaire de la membrane nictitante : signaux rectangulaires de 1 ms à fréquence de récurrence de 1/s., en salves de 10 secondes, le voltage habituel étant compris entre 0,5 et 3 volts. Toutes les substances ont été injectées dans la veine fémorale.

- la désipramine (DMI) a été injectée à une dose unique de 0,3 mg/kg
- les doses sont exprimées sous forme de base pour la noradrénaline (NAD)
- de chlorhydrate pour la désipramine (DMI)
- de méthane sulfonate pour la phentolamine.

Les résultats donnés sont affectés de l'écart-type de la moyenne.

B. Essais préliminaires avec la désipramine seule

Par ces essais nous avons pu constater que l'action de la désipramine à la dose de 0,3 mg/kg est peu marquée sur le tonus de la membrane nictitante. Il n'en est pas de même si l'on utilise des doses plus élevées : on voit alors s'installer progressivement une augmentation du tonus ce qui apporte une gêne évidente pour comparer les effets d'une substance ultérieurement injectée. C'est donc la dose de 0,3 mg/kg qui a été retenue pour les essais ultérieurs.

L'action sensibilisante de la désipramine à l'égard de la réponse à la noradrénaline neurosecrétée s'installe en 5 minutes. Elle demeure stable pendant plus d'une heure, c'est pourquoi les substances étudiées après désipramine devront être administrées dans l'heure qui suit.

L'élévation de la pression artérielle sous l'effet de la désipramine elle-même (0,3 mg/kg) est variable mais modérée et reste toujours comprise entre 5 et 20 mm de mercure.

(*) Lorsque nous parlons de contraction de la membrane nictitante, il convient d'entendre qu'il y a rétraction de la membrane par contraction de son muscle rétracteur et nous notons semblablement comme relaxation de la membrane sa protrusion lorsque le muscle se relâche. Cette expression elliptique est traditionnelle en pharmacologie.

C. Noradrénaline exogène

Dans les conditions décrites la dose de noradrénaline ayant un effet sur la membrane nictitante (dose-seuil) est de $1,5 \pm 0,4 \mu\text{g/kg}$ ($n=17$).

1) Effet de la désipramine

Après désipramine la dose-seuil de noradrénaline sur la membrane nictitante est bien plus faible ($0,15 \pm 0,03 \mu\text{g/kg}$). Si l'on exprime le facteur de potentialisation par le rapport des doses qui donnent, avant et après désipramine, la même amplitude de contraction celui-ci est de $12,3 \pm 2,0$. La Figure N° 22 laisse apparaître que la courbe action-dose est nettement déplacée vers la gauche témoignant ainsi d'une forte potentialisation.

2) Action du pyrogallol

a) avant désipramine

Il faut atteindre des doses de l'ordre de 25 à 50 mg/kg pour observer une potentialisation de l'effet de la noradrénaline.

b) après désipramine (Figure N° 23)

Le pyrogallol entraîne pour des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg une augmentation très nette du tonus de la membrane nictitante. Pour des doses comprises entre 1 et 3 mg/kg l'action propre du pyrogallol augmente l'amplitude de la contraction qui suit l'injection de noradrénaline et plus encore sa durée.

3) Phentolamine

Après phentolamine (2 mg/kg), on observe une chute nette du tonus de la membrane nictitante. Ce sympatholytique abolit dans la majorité des cas les effets de la noradrénaline administrée à des doses inférieures ou égales à $3 \mu\text{g/kg}$ que ce soit avant ou après désipramine.

D. Stimulation de la chaîne sympathique cervicale

1) Effet de la désipramine

L'effet d'une stimulation préganglionnaire est augmenté par la désipramine. L'action est maximale à la 5e minute et l'effet demeure constant pendant une heure.

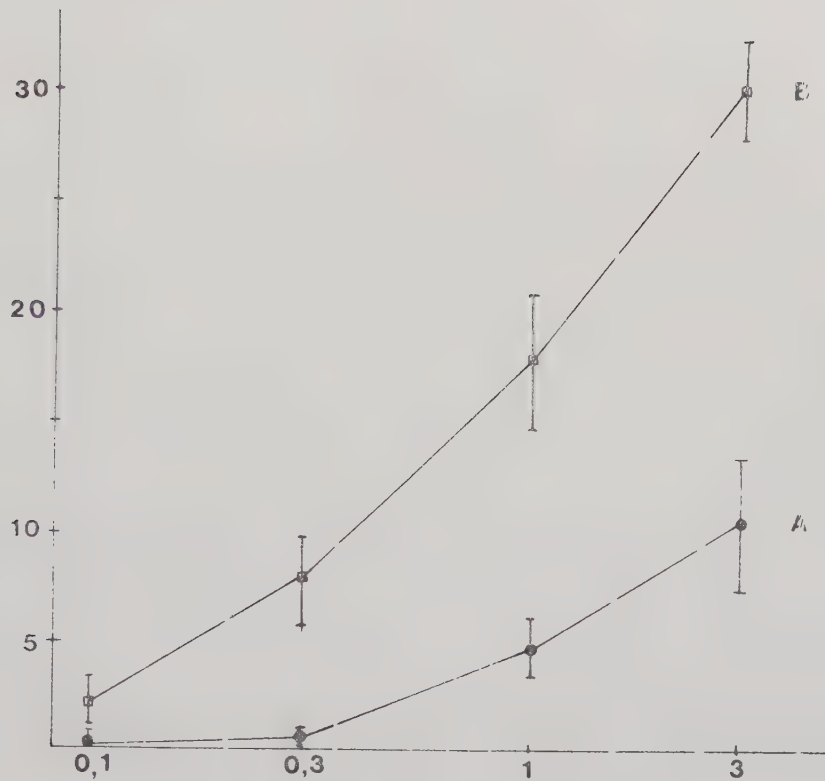


Figure n° 22 - Action de la noradrénaline sur la membrane nictitante

-- en ordonnée : hauteur de la contraction exprimée en mm.

-- en abscisse : dose de noradrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie I.V.

A : contrôle avant désipramine

B : après désipramine (0.3 mg/kg)

Les traits verticaux représentent $\pm$ l'écart-type de la moyenne.

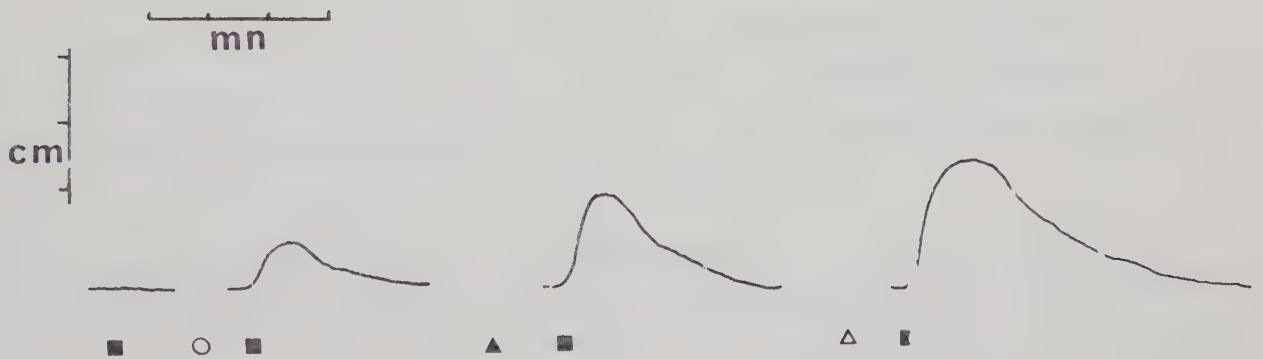


Figure n° 23 - Chat n° 11 - 2,2 kg. Myogramme de la membrane nictitante

- Injection I.V. de 0,3 μ g/kg de noradrénaline.
- Injection I.V. de 0,3 mg/kg de désipramine.
- ▲ Injection I.V. de 1 mg/kg de pyrogallol.
- △ Injection I.V. de 3 mg/kg de pyrogallol.

2) Action du pyrogallol

a) avant désipramine

Pour des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg le pyrogallol prolonge la durée de la contraction sans l'augmenter.

b) après désipramine (Figure N° 24)

Le pyrogallol à des doses voisines de 5 mg/kg augmente peu l'amplitude de la contraction mais prolonge d'une façon significative sa durée. Si l'on compare deux contractions d'amplitude équivalente après désipramine, la première, obtenue après administration de noradrénaline, la seconde faisant suite à une stimulation de la chaîne sympathique, il apparaît à l'évidence que le pyrogallol (5 mg/kg) potentialise d'une façon plus marquée la contraction due à la noradrénaline exogène.

A des doses de pyrogallol égales ou supérieures à 20 mg/kg, la membrane après stimulation reste en contracture soutenue.

III. DISCUSSION

La potentialisation par le pyrogallol des effets hypertenseurs qui résultent de l'administration de noradrénaline ou de la stimulation de la chaîne sympathique, peut être rapportée à ses propriétés inhibitrices de la catéchol-O-méthyltransférase. Cette potentialisation est significativement plus importante si l'animal a reçu au préalable de la désipramine ou de l'imipramine, inhibiteurs des processus de captation des catécholamines. Poursuivant un but différent LEMBECK et RESCH (1960) avaient incidemment signalé que le pyrogallol est plus actif après cocaïne, or cette dernière substance est également un inhibiteur de la captation de la noradrénaline (DENGLER, 1961) (IVERSEN, 1965).

Il semble légitime d'interpréter cet accroissement d'action potentialisatrice en considérant que la participation de la COMT doit être plus importante dans l'inactivation de la noradrénaline lorsque la capture est inhibée, ne serait-ce que partiellement. Dans l'organisme, la méthylation par la COMT intervient à deux niveaux :

- à proximité des récepteurs adrénergiques dans l'espace péri-jonctionnel des terminaisons sympathiques (KOPIN et GORDON, 1962-1963) (IVERSEN, 1967).

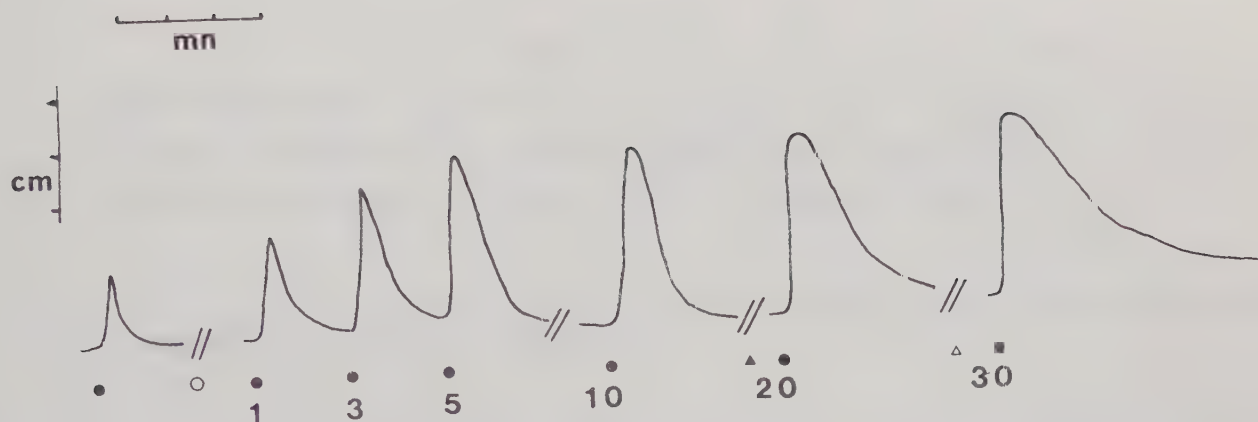


Figure n° 24 - Chat n° 11 - 2,2 kg. Myogramme de la membrane nictitante.

- Stimulation préganglionnaire de la chaîne sympathique cervicale
- Injection I.V. de 0,3 mg/kg de désipramine.
- ▲ Injection I.V. de 1 mg/kg de pyrogallol.
- △ Injection I.V. de 3 mg/kg de pyrogallol.

Les nombres en abscisse correspondent au temps en minutes écoulé après l'administration de la désipramine.

-- au niveau hépatique où l'activité de la COMT est très importante (AXELROD et coll., 1959).

Lorsque nous observons que la désipramine révèle les effets sensibilisants adrénergiques du pyrogallol, deux sites d'action doivent donc être envisagés :

- une inhibition de la COMT hépatique (CROUT, 1961), enzyme normalement responsable d'une inactivation de la noradrénaline circulante d'où la présence d'une quantité accrue de noradrénaline disponible pour les récepteurs (CARLSSON et WALDECK, 1963) ; (FOLKOW et coll., 1967).

- une inhibition de la COMT péri-jonctionnelle qui aboutit, localement à un résultat semblable.

Il est très difficile de faire la part de ces deux phénomènes, dans le cas de la noradrénaline exogène. En revanche, lorsqu'il s'agit de la noradrénaline neurosecrétée, seule une inhibition de la COMT péri-jonctionnelle peut être prise en considération. L'observation d'une potentialisation des réponses à la stimulation de la chaîne sympathique après désipramine par de faibles doses d'un inhibiteur de la COMT peut donc s'interpréter en supposant que l'importance de la COMT dans l'inactivation de la noradrénaline augmente lorsque les phénomènes de recapture sont partiellement bloqués (CAILLARD et coll., 1969).

Il apparaît que l'accroissement de l'action potentialisatrice du pyrogallol par la désipramine est plus net sur la membrane nictitante du Chat que sur la pression artérielle du Rat. Des travaux récents ont montré que la sensibilité tant aux inhibiteurs de la COMT qu'à ceux des phénomènes de captation est variable suivant l'espèce et l'organe : c'est ainsi d'une part que KAUMANN (1970) observe que le prétraitement par la cocaïne potentialise les effets d'un I COMT, la dihydroxy 3,4 méthyl propriophénone, sur le muscle papillaire du Chat, alors que d'autre part LEWIN et FURCHGOTT (1970) ne notent sur l'aorte isolée du Lapin aucune potentialisation par la cocaïne des effets du tropolone-4-acétamide, autre inhibiteur de la COMT. Il est donc probable que la part respective de la captation et du catabolisme par la COMT comme processus responsable de la cessation des effets de la noradrénaline est variable suivant l'espèce et l'organe.

L'ensemble des résultats obtenus montre que la membrane nictitante se prête particulièrement bien à la mise en évidence des effets sensibilisants adrénergiques du pyrogallol, ce que confirment des études préliminaires, ultérieurement entreprises, avec d'autres inhibiteurs de la COMT comme l'acide kojique, l'acide méconique, la mimosine, la tropolone, le catéchol (résultats personnels non publiés). L'interférence d'inhibiteur de la MAO semble pouvoir être écartée car d'une part les résultats de FREY (1963) sur la membrane nictitante du Chat et d'autre part ceux de VANOV (1962) et les nôtres sur la pression artérielle du Rat montrent que les I MAO n'entraînent d'une façon aiguë aucune sensibilisation adrénergique.

Il devient donc possible par l'utilisation d'un inhibiteur des phénomènes de captation de reconnaître in vivo et éventuellement de mesurer une activité inhibitrice de la catéchol-O-méthyltransférase.

CHAPITRE VI

UTILISATION DE L'ASSOCIATION DESIPRAMINE-PYROGALLOL POUR LA REVELATION DE MECANISMES ADRENERGIQUES "IN VIVO"

L'implication fréquente de mécanismes adrénergiques dans le mode d'action des médicaments est une des acquisitions les plus marquantes auxquelles a conduit le développement toujours croissant des études de Pharmacodynamie biochimique pendant la dernière décennie.

On peut dire en effet qu'il est peu de substances douées d'une activité pharmacodynamique notable qui ne doive au moins une partie de celle-ci à des modifications de la biosynthèse, de la libération ou de l'inactivation des médiateurs adrénergiques.

Certes, si la démonstration de la mise en jeu de tels mécanismes paraît relever avant tout de méthodes analytiques (et notamment de l'emploi de molécules marquées), nous nous proposons néanmoins de montrer que la pharmacodynamie classique peut encore, dans certaines circonstances, lui apporter une contribution appréciable et aboutir à moindre frais à des résultats comparables.

Or, comme il ne s'agit d'autre chose, dans la plupart des cas, que d'une intervention partielle de l'adrénergie, à côté d'autres types d'action souvent largement prédominants, un problème essentiel est de chercher à disposer des moyens d'amplifier suffisamment des manifestations de cette mise en jeu adrénergique pour que leur observation devienne possible et leur modification évidente.

Il nous est apparu que les progrès récents dans la connaissance des principaux mécanismes qui concourent à l'inactivation des catécholamines après leur action médiatrice normale (essentiellement leur recaptation et leur méthylation par la COMT) permettraient de répondre à ce souci par une approche expérimentale plus rationnelle.

L'inhibition simultanée des phénomènes de captation des catécholamines et de leur inactivation par la COMT se traduisant par une potentialisation adrénergique très marquée, au niveau de la membrane nictitante, nous avons généralisé l'usage de cette méthode d'inhibition associée et nous l'avons appliquée, à titre d'exemple à la mise en évidence d'une participation adrénergique dans l'action de l'histamine et de la sérotonine. Si le principe de ce mécanisme adrénergique était déjà connu à divers niveaux, la démonstration que nous en apportons sur la membrane nictitante permet d'établir l'intérêt pratique de la méthode pour l'étude éventuelle d'autres agents pharmacologiques.

I. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Nous avons utilisé indifféremment des Chats de l'un ou l'autre sexe, d'un poids compris entre 1,700 et 2,500 kg, anesthésiés au chloralose (85 mg/kg) par voie intra-péritonéale dont la pression artérielle carotidienne et le myogramme de la membrane nictitante ont été enregistrés par les méthodes classiques. La membrane nictitante était soumise à une tension de 8 g considérée comme optimale (WESTFALL et coll., 1969). Toutes les substances ont été injectées dans la veine fémorale. L'ablation du ganglion cervical supérieur (G.C.S.) a été pratiquée de façon aiguë de même que la surrénalectomie double, conduite par abord abdominal.

- La désipramine (DMI) a été administrée à une dose unique de 0,3 mg/kg
- Les doses sont exprimées sous forme de base pour la noradrénaline
de créatinine sulfate pour la sérotonine
de méthane sulfonate pour la phentolamine
de bichlorhydrate pour l'histamine
de chlorhydrate pour la désipramine

Les résultats donnés sont affectés de l'écart-type de la moyenne.

II. HISTAMINE

A. Action sur la membrane nictitante

Dans les conditions décrites, la dose-seuil d'histamine administrée par voie intraveineuse ayant un effet sur la membrane nictitante est très variable suivant les animaux. Pour 12 chats la moyenne affectée de son écart-type est de $3,2 \pm 0,9 \mu\text{g/kg}$; les valeurs extrêmes trouvées ont été de $0,1 \mu\text{g/kg}$ et de $10 \mu\text{g/kg}$. Il est à remarquer que la contraction débute au moment où la pression artérielle remonte après la phase d'hypotension classique qui suit l'injection d'histamine chez les Carnivores.

1. Effet de la désipramine

Après DMI ($0,3 \text{ mg/kg}$), la dose-seuil est environ 10 fois plus faible. Si on exprime le facteur de potentialisation comme le rapport des doses qui donnent avant et après désipramine la même amplitude de contraction, celui-ci est de $11,5 \pm 3,4$ ($n = 8$). La courbe action-dose est déplacée nettement vers la gauche (Figure n° 25). Comme précédemment la contraction débute au moment de la remontée de la pression artérielle.

2. Action du pyrogallol (Figure N° 26)

Avant désipramine le pyrogallol, à des doses inférieures à 10 mg/kg , n'entraîne aucune modification de l'effet de l'histamine sur la membrane nictitante. Après désipramine le pyrogallol à la dose de 3 mg/kg augmente la hauteur de la contraction et prolonge sa durée. Cet effet est observé chez les animaux pour une dose de pyrogallol de 1 mg/kg . Pour des doses de pyrogallol égales ou supérieures à 10 mg/kg , l'effet de l'histamine se traduit par une contraction durable.

3. Effet de la phentolamine-

À la dose de 2 mg/kg , la réponse de la membrane nictitante est complètement annulée pour la gamme de doses d'histamine utilisée ($0,1$ à $10 \mu\text{g/kg}$), aussi bien avant qu'après désipramine. Dans ces conditions, l'histamine s'est montrée au contraire légèrement relaxante.

4. Ablation du ganglion cervical supérieur

Dans les conditions décrites, l'ablation du G.C.S. n'a entraîné aucune modification significative de la réponse à l'histamine que ce soit avant ou après désipramine.

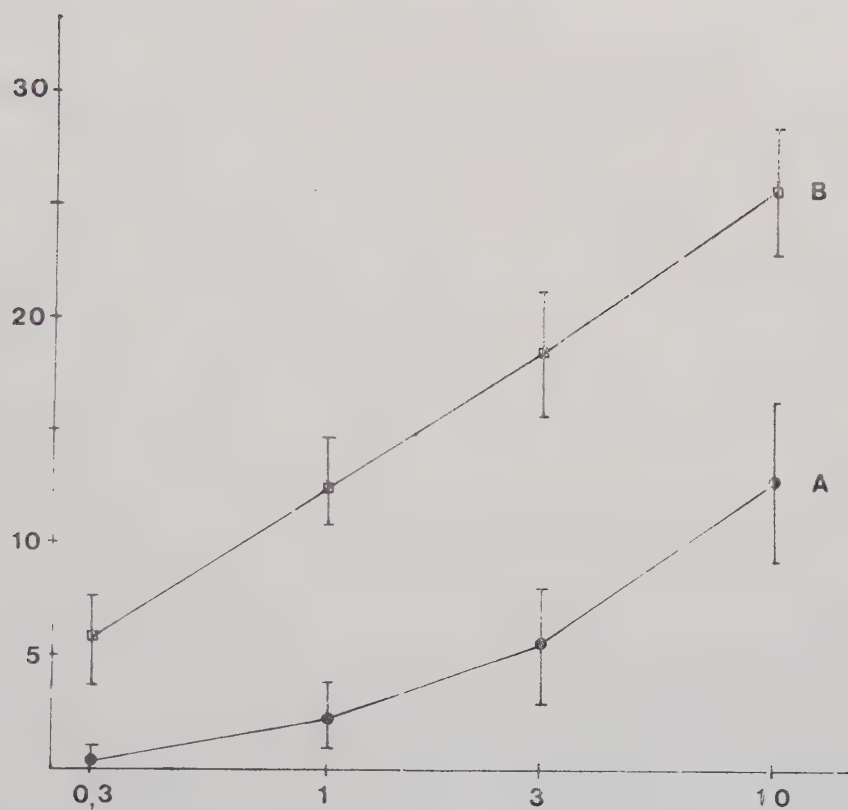


Figure n° 25 - Action de l'histamine sur la membrane nictitante

-- en ordonnée : hauteur de la contraction exprimée en mm.

-- en abscisse : dose d'histamine en $\mu\text{g/kg}$ par voie I.V.

A : contrôle avant désipramine

B : après désipramine (0,3 mg/kg)

Les traits verticaux représentent $\pm$ l'écart-type de la moyenne.

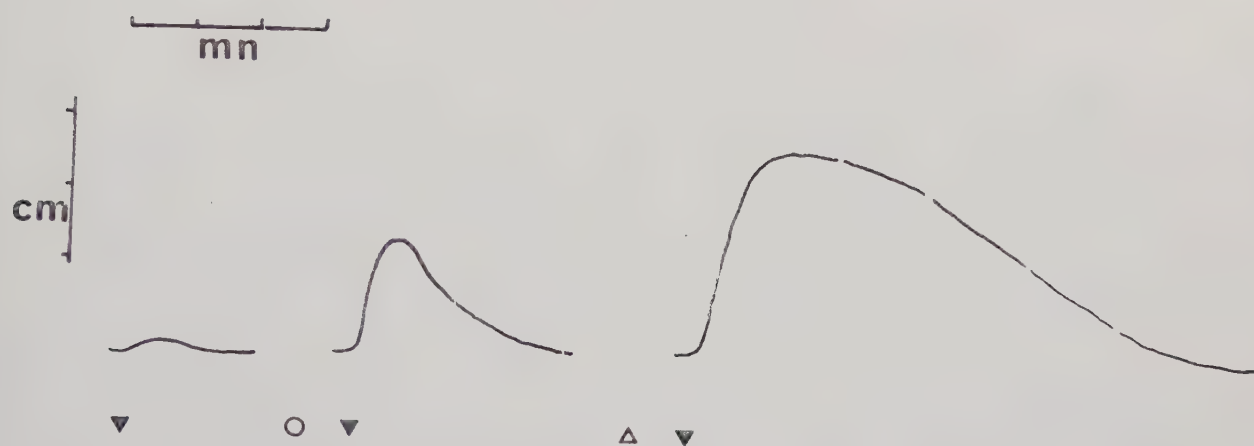


Figure n°26 - Chat n° 13 - 2,1 kg. Myogramme de la membrane nictitante .

- ▼ Injection I.V. de 3 μ g/kg d'histamine.
- Injection I.V. de 0,3 mg/kg de désipramine.
- △ Injection I.V. de 5 mg/kg de pyrogallol.

5. Surrénalectomie

Chez les animaux surrénalectomisés, l'histamine (et ceci jusqu'à 10 $\mu\text{g/kg}$) s'est montrée inactive sur la membrane nictitante, que ce soit avant ou après désipramine. Bien au contraire, nous avons observé chez certains animaux une petite chute du tonus de la membrane, phénomène analogue à celui que nous avons observé après phentolamine.

B. Action sur la pression artérielle

L'histamine est hypotensive dès la dose de 0,1 $\mu\text{g/kg}$ et la désipramine n'a pas modifié d'une façon significative l'importance de l'hypotension ni son temps d'installation. En revanche, nous avons pu observer, et ceci, d'une façon très nette, chez certains animaux, une composante secondaire hypertensive marquée, composante dont la durée se voit accrue après pyrogallol.

III. SEROTONINE

A. Action sur la membrane nictitante

Dans les conditions décrites, la dose-seuil de sérotonine ayant un effet sur la membrane nictitante est comprise entre 3 et 30 $\mu\text{g/kg}$. Pour huit animaux la moyenne affectée de son écart-type est de $12,7 \pm 4,5 \mu\text{g/kg}$.

1. Effet de la désipramine

Après désipramine (0,3 mg/kg) la dose-seuil de sérotonine est de $1,3 \mu\text{g/kg} \pm 0,4$ ($n = 7$) ; on observe un déplacement vers la gauche de la courbe action-dose témoignant d'une potentialisation et le facteur de potentialisation précédemment défini est de $8,8 \pm 2,9$ (Figure N° 27).

2. Action du pyrogallol

Avant désipramine, le pyrogallol à des doses inférieures à 10 mg/kg n'a pas modifié la réponse à la sérotonine.

Après désipramine, le pyrogallol (3 et 5 mg/kg) prolonge plus qu'il n'augmente en amplitude l'effet de la sérotonine.

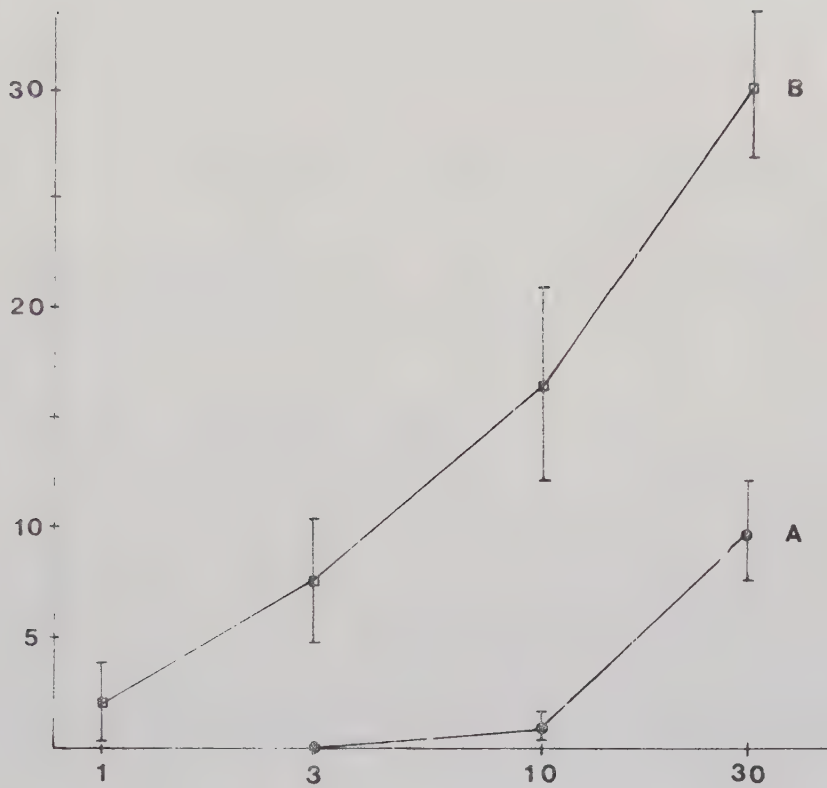


Figure n° 27 - Action de sérotonine sur la membrane nictitante.

-- en ordonnée: hauteur de la contraction exprimée en mm.

-- en abscisse : dose de sérotonine en $\mu\text{g/kg}$ par voie I.V.

A. Contrôle avant désipramine.

B; Après désipramine. (0,3 mg/kg)

Les traits verticaux représentent $\pm$ l'écart-type de la moyenne.

3. Effet de la phentolamine

La phentolamine à la dose de 2 mg/kg réduit la réponse à la sérotonine ; il en résulte un déplacement vers la droite de la courbe action-dose. Si l'on compare les réponses avant et après désipramine, il demeure toujours après phentolamine une potentialisation des réponses par rapport au tracé témoin avant désipramine. Rappelons qu'à cette dose de phentolamine, nous observons une annulation des effets, tant de la noradrénaline que de la stimulation de la chaîne sympathique.

4. Ablation du ganglion cervical supérieur

Dans les conditions décrites, l'ablation du G.C.S. n'entraîne aucune modification de la réponse à la sérotonine aux doses de 1 à 30 µg/kg, que ce soit avant ou après désipramine.

5. Surrénalectomie

Chez les animaux ayant reçu de la désipramine, la réponse à la sérotonine persiste après surrénalectomie. La courbe action-dose est, comme précédemment, déplacée vers la gauche par rapport au tracé témoin, avant désipramine. Chez 3 animaux ayant subi une surrénalectomie, et ayant reçu 2 mg/kg de phentolamine, la courbe action-dose reste déplacée vers la gauche par rapport au tracé témoin avant désipramine (Figure N° 28).

B. Action sur la pression artérielle

La sérotonine est le plus souvent hypotensive chez le Chat dès la dose de 3 µg/kg. En augmentant les doses jusqu'à 30 µg/kg, il peut se développer, soit au cours de l'hypotension, soit postérieurement à cette hypotension, une phase hypertensive. Il existe cependant des animaux qui répondent toujours par une hypertension. Après désipramine, le décours de l'action est peu modifié ; on observe parfois à côté de la phase hypotensive inchangée, une remontée plus rapide de la pression ou encore une réaction hypertensive plus marquée.

IV. DISCUSSION

La désipramine, qu'il s'agisse des effets de l'histamine ou de la sérotonine, déplace les courbes effet-log de dose, vers la gauche ce qui témoigne d'une action sensibilisante.

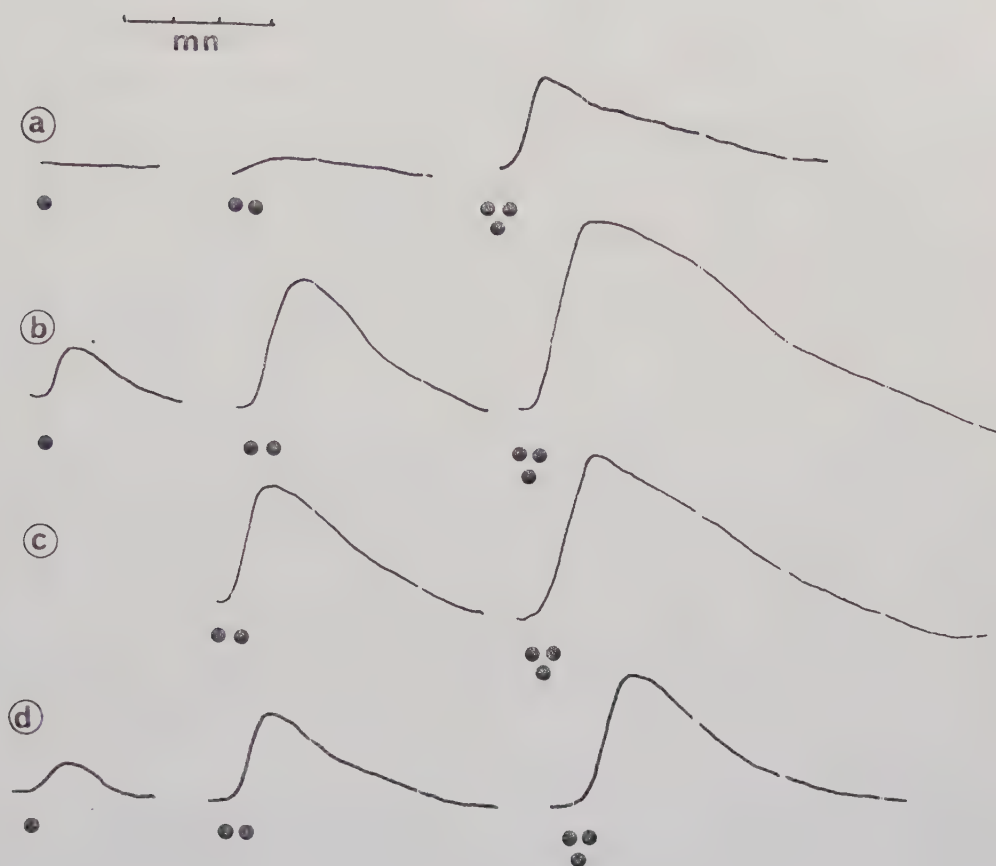


Figure n° 28- Chat n° 20 - 1,9 kg . Myogramme de la membrane nictitante . a : tracé témoin

Entre a et b : administration I.V. de 0,3 mg/kg de DMI

Entre b et c : surrénalectomie

Entre c et d : injection I.V. de 2 ng/kg de phentolamine

- injection I.V. de 3 µg/kg de sérotonine
- ● injection I.V. de 10 µg/kg de sérotonine
- ● ● injection I.V. de 30 µg/kg de sérotonine.

Il est bien établi depuis les travaux de THOMPSON (1958) que, *in vitro* l'histamine ne possède aucune action contracturante directe sur la membrane nictitante. Les contractions qui apparaissent après l'administration d'histamine à l'animal entier ne peuvent donc qu'avoir une origine indirecte et ne sont en fait que la conséquence d'une libération de catécholamines surrénaliennes, et peut être aussi d'une substance "adrénaline like" extra-surrénalienne ainsi que le suggèrent BURN et TRENDLENBURG (1954). Dès 1932 ROSENBLUETH avait montré qu'une membrane dénervée devient suprasensible à l'histamine tandis qu'ultérieurement BURN et TRENDLENBURG (1954) observaient qu'une dose d'histamine auparavant inactive, devient efficace après administration de cocaïne. Nos résultats confirment donc les expériences citées puisque nous observons le déplacement vers la gauche de la courbe action-dose après désipramine.

Cependant, dans nos conditions opératoires il semble qu'il faille entièrement rapporter l'action de l'histamine et ceci jusqu'à $10 \mu\text{g/kg}$, à une adrénalino-sécrétion. Cette adrénalino-sécrétion est particulièrement bien mise en évidence par son retentissement sur la membrane nictitante surtout si l'on a bloqué simultanément et, ne fut-ce que de façon partielle, les phénomènes de captation et l'activité de la COMT, qu'il s'agisse de COMT hépatique ou péri-jonctionnelle.

Grâce à l'artifice de l'association désipramine-pyrrogallol, nous avons pu révéler l'existence de cette adrénalino-sécrétion sous l'effet de l'histamine, *in vivo* et pour des doses bien inférieures à $1 \mu\text{g/kg}$.

Il faut donc insister sur l'importance quantitative de cette sécrétion et nous rejoignons von EULER (1966) lorsqu'il écrit : "It can be concluded that doses of histamine of approximately $1 \mu\text{g}$ released a similar amount of catecholamines".

La sérotonine contracte la membrane nictitante, aussi bien *in vivo* (LECOMTE, 1955), qu'*in vitro* (THOMPSON, 1958). Cette action ne se manifeste que pour des doses supérieures à celles que requiert la noradrénaline. Les tracés montrent qu'à amplitude égale, la contraction qui suit l'injection de sérotonine est plus prolongée que celle qu'induit dans les mêmes conditions la noradrénaline.

Après traitement préalable par la désipramine, nous observons la potentialisation de l'effet de la sérotonine déjà signalée par SIGG et coll., (1963).

On admet que la contraction par la sérotonine de la membrane nictitante d'un animal entier est au moins la résultante de deux actions, l'une directe et l'autre indirecte par l'intermédiaire des catécholamines surrénaliennes (REID, 1952). Nos conditions expérimentales écartent toute action au niveau du ganglion cervical supérieur puisqu'aucune différence n'est perceptible entre des animaux intacts et des animaux dénervés de façon aiguë. Lorsque nous constatons une potentialisation par le pyrogallol de l'action contracturante de la sérotonine, nous administrons la preuve supplémentaire d'une participation adrénergique. Il n'en reste pas moins que la persistance de la potentialisation par la désipramine des effets de la sérotonine chez des animaux surrénalectomisés et traités par la phentolamine confirme l'action sensibilisante de la désipramine sur les effets directs de la sérotonine (SIGG et Coll., 1963). Lorsque la désipramine potentialise les effets de la sérotonine, elle le fait donc en agissant tant sur les effets directs de ce médiateur que sur ses effets indirects par relais adrénergique (et, dans ce dernier cas, à tout le moins, par libération de catécholamines surrénaliennes). Mais, l'administration ultérieure de pyrogallol va révéler la seule composante adrénergique ; on voit que notre méthode garde tout son intérêt, même pour élucider un mécanisme aussi complexe.

Il ne nous paraît donc pas téméraire d'affirmer qu'avec l'association de faibles doses de pyrogallol à la désipramine, nous possédons une méthode très accessible de mise en évidence d'une composante adrénergique éventuelle dans les actions pharmacologiques. Cette démarche expérimentale est rendue possible chez le Chat grâce à l'existence d'un effecteur du sympathique déjà naturellement très sensible, à savoir la membrane nictitante.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans l'état actuel de nos connaissances , il ne paraît pas possible de rattacher à un mécanisme précis l'activité antidépressive des thymoanaleptiques tricycliques. Ces substances possèdent à des degrés variables des propriétés communes et parmi celles-ci un effet sensibilisant adrénergique. Le présent travail nous a conduit dans un premier temps , à analyser la potentialisation des réponses tensionnelles à la noradrénaline exogène et endogène.

La potentialisation de l'action hypertensive de la noradrénaline exogène chez le Rat amyélé qui se traduit par une translation de la droite action / log dose vers les plus faibles concentrations de noradrénaline , est exprimée par le rapport des doses donnant le même effet (facteur de potentialisation) , expression qui nous paraît d'une portée plus générale que celles qu'on a coutume d'utiliser.

La potentialisation des effets de la noradrénaline résulte du même mécanisme d'action que l'inhibition des effets de la tyramine ; l'étude de cette dernière nous a montré que les antidépresseurs tricycliques opèrent une translation de la droite action / log dose vers les plus fortes concentrations de tyramine et nous soulignons pour exprimer cette inhibition l'intérêt de l'utilisation d'un " facteur d'inhibition " (rapport des doses de tyramine donnant le même effet) .

Il nous a alors été possible de mettre en évidence que , si les dérivés de l'imipramine possèdent qualitativement les mêmes effets, la potentialisation de la noradrénaline et l'inhibition de la tyramine ne se traduisent pas avec la même intensité suivant l'antidépresseur étudié;

s'il existe un antagonisme compétitif entre la tyramine et la noradrénaline, d'une part et les dérivés de l'imipramine, d'autre part, nos résultats tendent à accréditer l'hypothèse que la protriptyline serait un antagoniste plus puissant de la captation de la tyramine que de celle de la noradrénaline et, inversement, la chlorimipramine s'opposerait d'une façon plus marquée à la captation de la noradrénaline qu'à celle de la tyramine.

L'analyse des réponses hypertensives qui résultent soit de la stimulation de la chaîne sympathique, soit de l'administration de diméthylphénylpipérazinium nous a permis d'étudier l'effet des antidépresseurs tricycliques vis à vis de la noradrénaline endogène. Après avoir montré que l'action tensionnelle du DMPP croît linéairement avec la dose, nous avons constaté que la potentialisation des effets de cet excitoganglionnaire se traduit par une augmentation de la pente de la droite action / dose. Cette potentialisation d'un type particulier est en fait la manifestation d'un même phénomène que dans le cas de la noradrénaline exogène, à savoir une augmentation de la quantité de médiateur efficace au niveau de l'effecteur; son expression particulière est due à la relation linéaire qui existe entre la dose administrée de DMPP et l'effet tensionnel observé.

Une meilleure connaissance des propriétés sensibilisantes adrénergiques des antidépresseurs tricycliques nous a alors permis de vérifier l'hypothèse suivante, qu'en inhibant, ne serait-ce que partiellement la captation de la noradrénaline, la participation de la catéchol-O-méthyltransférase dans l'inactivation de l'amine sympathomimétique doit être sensiblement accrue. Les résultats présentés tant sur la pression artérielle du Rat amyélé, que sur le myogramme de la membrane nictitante du Chat confirment cette hypothèse. Ceci nous a conduit à proposer l'utilisation

de cette dernière préparation , déjà naturellement très sensible , pour l'étude pharmacologique d'inhibiteur de la COMT in vivo: l'observation d'un surcroît de potentialisation adrénargique lorsque l'on administre après désipramine une substance à étudier doit faire suspecter très fortement une activité anti-COMT de ladite substance.

Enfin nous proposons l'association désipramine - pyrogallol, pour la révélation de mécanismes adrénargiques in vivo . Nous avons appliqué cette méthode d'inhibition associée à la mise en évidence d'une participation adrénargique dans l'action de l'histamine et de la sérotonine et les résultats que nous avons obtenus , nous permettent d'en affirmer l'intérêt pratique pour déceler une composante adrénargique dans l'activité d'une substance. La spécificité de la méthode tient à l'utilisation d'un inhibiteur de la COMT , le pyrogallol . En effet dans l'état actuel de nos connaissances parmi les médiateurs physiologiques , seules les catécholamines subissent l'action de la catéchol-O-méthyltransférase . Qu'il s'agisse de catécholamines d'origine surrénalienne , tissulaire ou nerveuse elles sont captées par les neurones adrénargiques et ce phénomène est inhibé par la désipramine ; cette dernière potentialise donc l'action des catécholamines mais cette potentialisation n'est pas spécifique car les thymoanaleptiques tricycliques augmentent de la même façon les effets de la sérotonine ; en revanche l'administration de pyrogallol va révéler la seule composante adrénargique .

Ainsi donc , les substances potentialisatrices que nous associons dans notre méthode apportent chacune une caractéristique indispensable : la désipramine , une sensibilisation de base , non strictement spécifique de l'adrénargie , le pyrogallol , un surcroît de potentialisation adrénargique qui , cette fois est spécifique . Cette méthode permet donc la mise en évidence d'une composante adrénargique éventuelle dans l'activité de divers médicaments ou réactifs pharmacologiques .

B I B L I O G R A P H I E

- ABBS E.T., BROADLEY K.J., ROBERTS D.J.
Inhibition of catechol-O-methyltransferase by some acid degradation products of adrenaline and noradrenaline.
Biochem. Pharmacol. 1967, 16, 279-282.

- ANDERSON P. S., D'IORIO A.
Purification and properties of catechol-O-methyltransferase.
Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 1943-1949.

- ARMSTRONG M.D., Mc MILLAN A., SHAW K.N.F.
3-methoxy-4-hydroxy-D-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine.
Biochim. Biophys. Acta 1957, 25, 422-423 .

- ARORA S., LAHIRI P.K.
Antiacetylcholine action of imipramine.
Jap. J. Pharmacol. 1968, 18, 509-513 .

- ASSICOT M., BOHUON C.
Purification and studies of catechol-O-methyltransferase of rat liver.
Eur. J. Biochem. 1970, 12, 490-495 .

- AXELROD J.
O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo.
Science (Washington) 1957, 126, 400-401 .

- AXELROD J., ALBERS W., CLEMENTE C.D.
Distribution of catechol-O-methyltransferase in the nervous system and other tissues.
J. Neurochem. 1959, 5, 68-72 .

- AXELROD J. , LAROCHE M.J.
Inhibitor of O-methylation of epinephrine and norepinephrine in vitro and in vivo.
Science (Washington) 1959, 130, 800.

- AXELROD J., TOMCHICK R.
Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols.
J. Biol. Chem. 1958, 233, 702-705 .

- AXELROD J., WHITBY L.G., HERTTING G.
Effects of psychotropic drugs on the uptake of H^3 -norepinephrine by tissues.
Science (Washington) 1961, 133, 383-384 .

- AZARNOFF D.L., BURN J.H.
Effect of noradrenaline on the action of nicotine and tyramine on isolated atria.
Brit. J. Pharmacol. 1961, 16, 335-343.

- BACQ Z.M.
Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du S.N.A. Sensibilisation à l'adrénaline et à l'excitation du nerf adrénergique par les anti-oxygènes.
Arch. Int. Physiol. 1936, 42, 340-366 .

- BACQ Z.M., GOSSELIN L., DRESSE A., RENSON J.
Inhibition of O-methyltransferase by catechol and sensitization to epinephrine.
Science (Washington) 1959, 130, 453-454 .

- BELLEAU B., BURBA J.
Occupancy of adrenergic receptors and inhibition of catechol-O-methyltransferase by tropolones.
J. Med. Chem. 1963, 6, 755-759 .

- BELLEAU B., BURBA J.
Tropolones : a unique class of potent non competitive inhibitors of S-adenosyl methionine catechol-methyltransferase.
Biochim. Biophys. Acta 1961, 54, 195-196 .

- BHAGAT B.
Response of isolated guinea-pig atria to various ganglion-stimulating agents.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966, 154, 264-270 .

- BLASCHKO H.
Metabolism and storage of biogenic amines.
Experientia (Basel) 1957, 13, 9-12 .

- BLASCHKO H., RICHTER D., SCHLOSSMAN H.
The oxydation of adrenaline and other amines.
Biochem. J. 1937, 31, 2187-2196 .

- BOISSIER J.R.
Classification des antidépresseurs.
Thérapie 1965, 20, 1089-1122 .

- BONACCORSI A., GARATTINI S.
Effect of desipramine on directly or indirectly elicited catecholamine pressor responses in rats.
J. Pharm. Pharmacol. 1966, 18, 443-448 .

- BONACCORSI A., HRDINA P.
Interactions between desipramine and sympathomimetic agents on the cardiovascular system.
In Proc. First Intern. Symp. on Antidepressant drugs (1966)
Ed. GARATTINI S. and DUKES M.N.G.
Excerpta Medica Foundation, 1967 p. 149

- BRALET J.
Réactivité du système cardiovasculaire à l'égard des amines sympathomimétiques tachyphylactogènes. Etude physiologique et biochimique.
Thèse de Doctorat ès Sciences PARIS, 1967.

- BRIMIJOIN S., PLUCHINO S., TRENDLENBURG U.
On the mechanism of supersensibility to norepinephrine in the denervated cat spleen.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 175, 503-513 .

- BRODIE B.B., COSTA E., GROPETTI A., MATSUMOTO C.
Interaction between desipramine, tyramine, and amphetamine at adrenergic neurones.
Brit. J. Pharmacol. 1968, 34, 648-658 .

- BRODIE B., DICK P., KIELHOLZ P., FOLDINGER W., THEOBALD W.
Preliminary pharmacological and clinical results with desmethylinipramine (DMI) G 35020, a metabolite of imipramine.
Psychopharmacologia 1961, 2, 467-474 .

- BRUS R., JACOBOWITZ D.
The effects of DMPP on adrenergic nerves in perfused hearts.
Eur. J. Pharmacol. 1970, 11, 1-12 .

- BURBA J.V., MURNAGHAN M.F.
Catechol-O-methyltransferase inhibition and potentiation of epinephrine responses by desmethylpapaverine.
Biochem. Pharmacol. 1965, 14, 823-829 .

- BURGEN A.S.V., IVERSEN L.L.
The inhibition of noradrenaline uptake by sympathomimetic amines in the rat isolated heart.
Brit. J. Pharmacol. 1965, 25, 34-49 .

- BURN J.H.
The action of tyramine and ephedrine .
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1932, 46, 75-95 .

- BURN J.H., RAND M.J.
The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine.
J. Physiol. (London) 1958, 144, 314-336 .

- BURN J.H., TRENDLENBURG U.
The hypersensitivity of denervated nictitating membrane to various substances.
Brit. J. Pharmacol. 1954, 9, 202-209 .

- CAILLARD C., RIBART M., ROSSIGNOL P.
Expression d'un type particulier de potentialisation. Action tensionnelle du DMPP après antidépresseur.
J. Pharmacol. (Paris) 1971, 2, 93-94 .

- CAILLARD C., ROSSIGNOL P.
Une nouvelle méthode d'étude de l'adrénergic : l'utilisation de l'association désipramine-pyrogallol pour la révélation de mécanismes adrénergiques "in vivo".
Path. Biol. 1971, 19, 149-156 .

- CAILLARD C., ROSSIGNOL P., VALETTE G.
Potentialisation par la désipramine de la sensibilisation adrénergique par le pyrogallol.
C.R. Séances Soc. Biol. filiales, 1969, 163, 70-72 .

- CAIRNCROSS K.D.
On the peripheral pharmacology of amitriptyline .
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1965, 154, 438-448 .

- CAIRNCROSS K.D., Mc CULLOCH M.W., MITCHELSON F.
The action of protriptyline on peripheral autonomic function.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1965, 149, 365-372 .

- CARLSSON A., CORRODI H., FUXE K., HOCKFELT T.
Effects of some antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain catecholamines stores caused by 4, α -dimethyl-meta-tyramine.
Eur. J. Pharmacol. 1969, 5, 367-373 .

- CARLSSON A., WALDECK B.
On the role of the liver catechol-O-methyltransferase in the metabolism of circulating catecholamines.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1963, 20, 47-55 .

- CESSON-FOSSION A.
Tyramine et catecholaminémie du Rat.
C.R. Séances Soc. Biol. Filiales 1969, 163, 1269-1272 .

- CHEN G., PORTMAN R., WICKEL A.
Pharmacology of 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide, a ganglion stimulating agent.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1951, 103, 330-336 .

- CHINN C., WEBER L.J.
Role of the adrenals in the pressor response to 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide (DMPP) in the Rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1970, 134, 621-624 .

- COMMARATO M.A., BRODY T.M., Mc NEIL J.H.
The effect of various drugs on the uptake and metabolism of tyramine H³ in the rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969, 167, 151-158 .

- COWAN F.F., KOPPANYI T., MAENGWYN-DAVIES G.D.
Tachyphylaxis IV. Tyramine.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1966, 160, 424-436 .

- CROUT J.R.
Effect of inhibiting both catechol-O-methyltransferase and monoamine-oxidase on cardiovascular responses to norepinephrine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 108, 482-484 .

- DAVEY M.J., FARMER J.B.
The mode of action of tyramine .
J. Pharm. Pharmacol. 1963, 15, 178-182 .

- DAY M.C., OWEN D.A.A.
Potentiation by angiotensin of responses to endogenously released noradrenaline in the pithed rat.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1969, 179, 469-479 .

- DELAY J., DENIKER P.
Les méthodes chimiothérapiques en psychiatrie.
Masson, Paris 1961.

- DENGLER H.J., SPIEGEL H.E., TITUS E.O.
Effects of drugs on uptake of isotopic norephrine.
Nature (London) 1961, 191, 816-817 .

- ECCLES R.M., LIBET B.
Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia.
J. Physiol. (London) 1961, 157, 484-503.

- ERIKSSON E., ROHTE O.
Chemistry and pharmacology of a new potential antidepressant.
Arzneimittel-Forsch. 1970, 20, 1561-1569 .

- EULER Von U.S.
The nature of adrenergic mediators.
Pharmacol. Rev. 1951, 3, 247-277 .

- EULER Von U.S.
Relationship between histamine and the autonomous system.
In : Handbook of Experimental pharmacology. vol. 18
Histamine and antihistaminics - 1966. Springer Verlag, Berlin. Ed.

- EULER Von U.S., LISHAJKO F.
Effect of directly and indirectly acting sympathomimetic amines on adrenergic transmitter granules .
Acta Physiol. Pharmacol. Scand. 1968, 73, 78-92 .

- FINCH L., LEACH G.D.H.
A comparison of the effects of 6-hydroxydopamine immunosympathectomy and reserpine on the cardiovascular reactivity in the rat.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 354-360 .

- FLACKE W., FLEISCH J.H.
The effect of ganglionic agonists and antagonists on the cardiac sympathetic ganglia of the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 174, 45-55 .

- FOLKOW B., HAGGENDAL J., LISANDER B.
Extent of release and elimination of noradrenaline at peripheral adrenergic nerve terminals.
Acta Physiol. Scand. 1968, suppl. 307, 1-38 .

- FRANKO B.V., WARD J.W., ALPHIN R.S.
Pharmacologic studies of N-benzyl-3-pyrrolidyl acetate methobromide (AHR -602), a ganglion stimulating agent.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 139, 25-30 .

- FREY H.H.
Monoamine oxidase inhibition and sensitivity of the nictitating membrane to noradrenaline.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1963, 20, 90-96 .

- FURCHGOTT R.F., KIRPEKAR S.M., RIEKER M., SCHWAB A.
Actions and interactions of norepinephrine, tyramine, cocaine on aortic strips of rabbit and left atria of guinea-pig and cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 142, 39-58 .

- GAFFNEY T.E., MORROW D.H., CHIDSEY C.A.
The role of myocardial catecholamines in the response to tyramine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1962, 137, 301-305 .

- GILLESPIE J.S., MUIR T.C.
A method of stimulating the complete sympathetic outflow from the spinal cord to blood vessels in the pithed rat.
Brit. J. Pharmacol. 1967, 30, 78-87 .

- GLOVER A.B., Mc CULLOCH M.W.
Interaction between reserpine and desmethylinipramine .
Eur. J. Pharmacol. 1970, 11, 163-168 .

- GLOVER A.B., Mc CULLOCH M.W.
Effects of desipramine and cocaine on sympathetic responses in the pithed rat.
J. Pharm. Pharmacol. 1970, 22, 789-790 .

- GLOWINSKI J.
Metabolism of catecholamines in brain and antidepressant drugs.
in Proc. First Intern. Symp. on Antidepressant Drugs (1966) Ed. GARATTINI S.
et DUKES M.N.G. Excerpta Medica Foundation, 1967 p. 44 .

- GLOWINSKI J., AXELROD J.
Inhibition of uptake of tritiated - noradrenaline in the intact rat brain
by imipramine and structurally related compounds.
Nature (London) 1964, 204, 1318-1319 .

- GYERMEX L.
Ganglionic stimulant and depressant agents in drugs affecting the peripheral
nervous system,. Vol. 2
ed. BURGER A., DEKKER M.inc. New York, 1967, 149-326.

- HAEFELY W., HUERLIMANN A., THOENEN H.
Scheinbar paradoxe beeinflussung von peripheren noradrenalinwirkungen durch
einige thymoleptica.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 1964, 22, 15-33.

- HANNA C.
Tachyphylaxis V. Actions of optical isomers of sympathomimetic amines on
rabbit aortic strips.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1960, 129, 191-200 .

- HARAKAL C., SEVY R.W., RUSY B.F.
Hemodynamic effects of tyramine .
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1964, 144, 90-95 .

- HERTING G., AXELROD J., WHITBY L.G.
Effect of drugs on the uptake and metabolism of H^3 -norepinephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1961, 147, 146-153 .

- HUERLIMANN A., HAEFELY W., THOENEN H.
Methods of evaluating antidepressant drugs.
in Methods in drug evaluation, ed.P. MANTEGAZZA et F. PICCININI.
North-Holland Publishing company 1966 p. 238 .

- IVERSEN L.L.
The uptake of noradrenaline by the isolated perfused rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 1963, 21, 523-527.

- IVERSEN L.L.
The uptake of catecholamines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart : a novel catecholamine uptake process.
Brit. J. Pharmacol. 1965, 25, 18-33.

- IVERSEN L.L.
The inhibition of noradrenaline uptake by drugs.
Advan. Drug. Res. 1965 2, 1-46.

- IVERSEN L.L.
The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves.
Cambridge University Press. Cambridge 1967.

- IVERSEN L.L., GLOWINSKI J., AXELROD J.
The physiologic disposition and metabolism of norepinephrine in immunosympathectomized animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966, 151, 273-284.

- IZQUIERDO J.A., KAUMANN A.J.
Effect of pyrogallol on the duration of the cardiovascular action catecholamines.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1963, 144, 437-445.

- JACQUOT C., BRALET J., COHEN Y., VALETTE G.
Effet de la stimulation de la chaîne sympathique sur la libération de la noradrénaline ³H dans la circulation du rat : influence de la guanéthidine, de la phénoxybenzamine, de la cocaïne et de la désipramine, in vivo.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1970, 187, 245-264.

- JONES A., GOMEZ ALONSO DE LA SIERRA B., TRENDLENBURG U.
The pressor response of the spinal cat to different groups of ganglionic stimulating agents.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 139, 312-320.

- KAUL C.L., GREWAL R.S.
Effect of physostigmine upon the output of catecholamines from the adrenal gland of the Rat.
J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1741-1744 .

- KAUMANN A.J..
Adrenergic receptors in heart muscle : relation among factors influencing the sensitivity of the cat papillary muscle to catecholamines.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 173, 383-398 .

- KAUMANN A.J., BASSO N.
Blocking action of desmethylinipramine (DMI) on the noradrenaline depletion by tyramine.
Experientia (Basel) 1965, 21, 39 .

- KAUMANN A., BASSO N., ARAMENDIA P.
The cardiovascular effects of N(α -methylaminopropyl-imino-dibenzyl) - HCl (desmethylinipramine) and guanethidine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1965, 147, 54-64 .

- KOPIN I.J., AXELROD J., GORDON E.K.
The metabolic fate of H^3 epinephrine and C^{14} metanephrine in the rat.
J. Biol. Chem. 1961, 236, 2109-2113.

- KOPIN I.J., GORDON E.K.
Metabolism of norepinephrine- H^3 released by tyramine and reserpine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1962, 138, 351-359 .

- KOPIN I.J., GORDON E.K.
Metabolism of administrated and drug released norepinephrine- H^3 in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 140, 207-216 .

- KOROL B., BROWN M.L.
Influence of existing arterial pressure on autonomic drug responses.
Am. J. Physiol. 1967, 213, 112-114.

- LEACH G.D.H., FOZARD J.R.,
5. HT autopotentiation and drug induced changes in the 5-HT vasomotor response in the pithed rat.
Eur. J. Pharmacol. 1969, 7, 14-22 .

- LECOMTE J.
5-hydroxytryptamine et membrane nictitante.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1955, 100, 457-461 .

- LEMBECK F., RESCH H.
Die potenzierung der adrenalin wirkung durch cocaine und pyrogallol.
Naunyn. Schmiedelbergs.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 1960, 240, 210-217 .

- LEWIN J.A., FURCHGOTT R.F.
Interactions between potentiating agents of adrenergic amines in rabbit aortic strips.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 172, 320-331 .

- LINDMAR R., LOFFELHOLZ K., MUSCHOLL E.
A muscarinic mechanism inhibiting the release of noradrenaline from peripheral adrenergic nerve fibres by nicotinic agents.
Brit. J. Pharmacol. 1968, 32, 280-294 .

- LINDMAR R., MUSCHOLL E.
Die wirkung von cocaine, guanethidin, reserpin, hexamethonium, tetracain und psicain auf die noradrenalin-freisetzung aus dem herzer.
Naunyn - schmiedebergs.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 1961, 242, 214-227 .

- LING H.W.
Actions of dimethylphenyl-piperazinium.
Brit. J. Pharmacol. 1959, 14, 505-511 .

- LISON L.
Statistique appliquée à la biologie expérimentale.
Gauthier Villars. Paris 1968.

- XIII
- MALMFORS T.
Studies on adrenergic nerves.
Acta Physiol. Scand. 1965, 64, suppl. 248 .

 - MATSUO S., TODA N.
The influence of desmethylinipramine on the chronotropic response to endogenous and exogenous noradrenaline in the isolated atria.
Brit.J. Pharmacol. 1968, 32, 473-482 .

 - MAXWELL R.A., CHAPLIN E., ECKHARDT S.B., SOARES J.R., HITE G.
Conformational similarities between molecular models of phenethylamine and of potent inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by adrenergic nerves in rabbit aorta.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 173, 158-165 .

 - MAXWELL R.A., KEENAN P.D., CHAPLIN E., ROTH B., ECKHARDT S.B.
Molecular features affecting the potency of tricyclic antidepressants and structurally related compounds as inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by rabbit aortic strips.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969, 166, 320-329 .

 - Mc MILLAN W.H.
A hypothesis concerning the effect of cocaine on the action of sympathomimetic amines.
Brit. J. Pharmacol. 1959, 14, 385-391 .

 - Mc NEIL J.H., BRODY T.M.
The effect of various drug pretreatments on amine-induced phosphorylase activation and amine uptake.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968, 162, 121-133 .

 - Mc NEIL J.H., COMMARATO M.A.
Blockade by triptyline compounds of tyramine uptake and of tyramine-induced phosphorylase activation in cardiac tissue.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1969, 47, 735-738 .

 - MITCHELL J.R., OATES J.A.
Guanethidine and related agents I. Mechanisms of the selective blockade of adrenergic nervous and its antagonism by drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1970, 172, 100-107 .

- MURAYAMA S., UNNA K.R.

Stimulant action of 4- (m-chlorophenylcarbamoyloxy)-2-butyryltrimethylammonium chloride (McN-A-343) on sympathetic ganglia.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 140, 183-192 .

- MUSCHOLL E.

Cholinomimetic drugs and release of the adrenergic transmitter.

In New aspects of storage and release mechanisms of catecholamines, Ed.

SCHUMANN H.J. et KRONEBERG G.

Springer-Verlag, 1970, p. 168.

- OSBORNE M., SIGG E.B.

Effects of imipramine on the peripheral autonomic system.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1960, 129, 273-288 .

- PELLERIN J., D'ITORIO A.

Methylation of the 3-OH position of catechol acids by rat liver and kidney preparation.

Can. J. Biochem. 1958, 36, 491-497 .

- PHILIPPE J.

Les méthodes statistiques en pharmacie et en chimie.

Masson, Paris 1967.

- POTTER L.T., AXELROD J.

Intracellular localization of catecholamines in tissues of the rat

Nature (London) 1962, 194, 581-582 .

- POTTER L.T., AXELROD J.

Subcellular localization of catecholamines in tissues of the rat.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963, 142, 291-298 .

- REID G.

Circulatory effects of hydroxytryptamine.

J. Physiol. (London) 1952, 118, 435-453 .

- ROSENBLUETH A.
The action of certain drugs on the nictitating membrane.
Amer. J. Physiol. 1932, 100, 443-446 .

- ROSS S.B., HALJASMAA O.
Catechol-O-methyltransferase inhibitors. In vitro, inhibition of the enzyme in mouse-brain extract.
Acta Pharmacol. Toxicol. 1964, 21, 205-214 .

- RYALL R.W.
Effects of cocaine and antidepressant drugs on the nictitating membrane of the cat.
Brit. J. Pharmacol. 1961, 17, 339-357 .

- SCHAEPPI U.
Die beeinflussung der reizübertragung im peripheren sympathicus durch tofranil.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 1960, 18, 545-562 .

- SCHILDKRAUT J.J., KETY S.S.
Biogenic amines and emotion.
Science (Washington) 1967, 156, 21-30 .

- SCHMITT H., SCHMITT H.
Valeur de la pharmacologie prévisionnelle dans le domaine des antidépresseurs dérivés de l'iminodibenzyle.
Thérapie 1966, 21, 653-674 .

- SHIPLEY R.E., TILDEN J.H.
A pithed preparation suitable for assaying pressor substances.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1947, 64, 453-455 .

- SCHUMANN H.J., PHILIPPU P.
The mechanism of catecholamine release by tyramine.
Int. J. Neuropharmacol. 1962, 1, 179-182 .

- SIGG E.B.

Neuropharmacologic assesment of tofranil (R) (imipramine), a new anti-depressant agent.

Fed. Proc. 1959, 18, 144 .

- SIGG E.B., SOFFER L., GYERMEK L.

Influence of imipramine and related psychoactive agents on the effect of 5-hydroxytryptamine and catecholamines on the cat nicotinic membrane.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963b, 142, 13-20 .

- SIGG E.B., OSBORNE M., KOROL B.

Cardiovascular effects of imipramine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963a, 141, 237-243 .

- SIMON P.

Exploration pharmacologique des antidépresseurs.

Thérapie 1965, 20, 1123-1147 .

- SIMON P., LWOFF J.M.

Critères de sélections des antidépresseurs.

In the present status of psychotropic drugs. Ed. CERLETTI A. et BOVE F.J.

Excerpta Medica Foundation 1969, Amsterdam, p. 184 .

- STONE C.A.

Relationship of some autonomic actions to potential antidepressant activity among antidepressant drugs.

in Antidepressant drugs. Ed. GARATTINI S. et DUKES M.N.G.

Excerpta Medica Foundation, 1967, p. 158 .

- TAESCHLER M.

Communication au IVe Meeting du C.N.I.P.

Birmingham, 1964.

- TAINTER M.L., CHANG D.K.

The antagonism of the pressor action of tyramine by cocaine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1927, 30, 193-207 .

- THOENEN H., HUERLIMAN A., HAEFELY W.
Mode of action of imipramine and 5-(3'-methylaminopropyliden)dibenzo(a,e)
cyclohepta (1,3,5) trien hydrochloride (Ro 4-6011), a new antidepressant
drug, on peripheral adrenergic mechanisms.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1964, 144, 405-414 .

- THOMPSON J.W.
Studies on the responses of the isolated nictitating membrane of the cat.
J. Physiol. (London) 1958, 141, 46-72 .

- TITUS E.O., SPIEGEL H.E.
Effect of desmethylinipramine (DMI) on uptake of norepinephrine $7 H^3$ in
heart.
Fed. Proc. 1962, 21, 179 .

- TRENDELENBURG U.
Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.
Pharmacol. Rev. 1963, 15, 225-276 .

- TRENDELENBURG U.
Some aspects of the pharmacology of autonomic ganglion cells.
Ergeb. Physiol. 1967, 59, 1-85 .

- VANOV S.
Effect of monoamine oxidase inhibitors and pyrogallol on the pressor res-
ponse to adrenaline, noradrenaline, normetanephrine and tyramine in the rat.
Arch. Inter. Pharmacodyn. Ther. 1962, 138, 51-61 .

- VALETTE G.
Etude de la tachyphylaxie dans le cas de l'éphédrine.
Thérapie 1963, 18, 744-751 .

- VERNIER V.G.
The pharmacology of antidepressant agents.
Dis. Nerv. Syst. 1961, 22, 7-13 .

- VERNIER V.G., ALLEVA F.R., HANSON H.M., STONE C.A.
Pharmacological actions of amitriptyline, noramitriptyline and imipramine.
Fed. Proc. 1962, 21, 419.

- VOLLE R.L.
Modification by drugs of synaptic mechanisms in autonomic ganglia.
Pharmacol. Rev. 1966, 18, 839-869.

- VOTAVA Z., BENESOVA O., BOHDANECKY Z., METYS J., METYSOVA J.
Nouvelle conception sur le mécanisme anticholinergique de l'action des substances antidépressives.
Prod. Probl. Pharm. 1965, 20, 121-137.

- WEINER N.
Regulation of norepinephrine biosynthesis.
Ann. Rev. Pharmacol. 1970, 10 , 273-290.

- WEINER N., DRASKOCZY P.R., BURACK W.R.
The ability of tyramine to liberate catecholamines in vivo.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1962, 137, 42-55.

- WESTFALL D.P., GILBERT P.E., FLEMING W.W.
Tension response relationships in the intact nictitating membrane of the pithed cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969, 169, 196-200.

- WYLIE D.W., ARCHER S., ARNOLD A.
Augmentation of pharmacological properties of catecholamines by O-methyltransferase inhibitors.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960, 130, 239-244.

x
x x
x

